Aus dem Marien-Hospital Gelsenkirchen
(Direktor: Professor Dr. med. Hans Odenthal)

KLINISCHER VERLAUF UND BEFUNDE EINES PATIENTEN MIT MORBUS WERNER

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

THEO KALTHEGENER

1983

LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0103

Aus dem Marien-Hospital Gelsenkirchen
(Direktor: Professor Dr. med. Hans Odenthal)

KLINISCHER VERLAUF UND BEFUNDE EINES PATIENTEN MIT MORBUS WERNER

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

THEO KALTHEGENER

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. med. Hopf

Referent

gez. Prof. Dr. med. Odenthal

Korreferent

gez. Prof. Dr. med. Schneider

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	ERLÄUTERUNGEN DER SCHRIFTTUMSFÄLLE	2
3.	KLINISCHE ERÖRTERUNG EINES EIGENEN FALLES	7
3.1.	Familienstammbaum	9
3.2.	Eigenanamnese	12
3.3	Allgemeiner Untersuchungsbefund	14
3.4.	Allgemeine labortechnische Untersuchung	16
3.5.	Haematologische Untersuchungen	17
3.6.	Endokrinologische Untersuchungen	19
3.7.	Weitere Untersuchungsbefunde	20
3.8.	Immunologische Untersuchungen	25
3.9.	Untersuchung der Aminosäuren	28
3.10.	Therapie und Verlauf	34
4.	SECTIONSBEFUND	36
5.	DISKUSSION UND BEWERTUNG DER EINZELBEFUNDE	45
5.1.	Haematologische Erkrankungen	46
5.2.	Störungen des Aminosäurenstoffwechsels	47
5.3.	Besonderheiten des Immunsystems	50
5.4.	Störungen des Halte- und des Bewegungsapparates	52
5.5.	Störungen der Nebenschilddrüsenfunktionen	53
5.6.	Störungen der Schilddrüsenfunktionen	55
5.7.	Störungen der Bauchspeicheldrüsenfunktionen	57
5.8.	Störungen der Keimdrüsenfunktionen	58
5.9.	Cardiovaskuläre Erkrankungen	60
6.	ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG	61
7.	LITERATURVERZEICHNIS	63

1. EINLEITUNG

Die folgenden Ausführungen über das Werner-Syndrom sollen zur Vertiefung und besseren Charakterisierung dieses so seltenen und doch eindrucksvollen Krankheitsbildes einen Beitrag leisten. Dieses an sich heute fest umschriebene autosomal rezessive Krankheitsbild (6) mit der typischen Trias von

a) atrophischen Hautveränderungen,
b) beidseitiger praeseniler Cataract und
c) endokrinen Dysfunktionen

und dem eigenartigen Phänomen der Voralterung, beginnend im 2. Dezennium, hat vielfach zu Erörterungen und Diskussionen geführt. Diese Probleme sollen anhand einiger Schrifttumsfälle aufgezeigt werden, damit die Schwierigkeiten der Einordnung, der Klassifizierung und der ursächlichen Betrachtung dieser Krankheit gezeigt werden kann. Des weiteren folgt die klinische Darlegung eines speziellen Falles unter besonderer Berücksichtigung einiger spezieller endokrinologischer und biochemisch-enzymatischer Parameter und die Erörterung bestimmter immunologischer und haematologischer Aspekte; pathologisch-histologische Befunde, die auf der am 16.3.81 durchgeführten Obduktion basieren, werden aufgeführt. Diskussionen der Einzelbefunde und der letztlich ungeklärten Pathogenese folgen.

Schließlich werden Beschreibungen von den in der Literatur aufgeführten Erkrankungen mit eigenen Beobachtungen, die im Laufe eines halben Jahres an dem Patienten gemacht wurden, verglichen.

2. ERLÄUTERUNGEN DER SCHRIFTTUMSFÄLLE

Seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts werden in der Literatur zahlreiche wissenschaftliche Annahmen zum Werner-Syndrom beschrieben.

Im Rückblick auf die verschiedenen Schrifttumsfälle ist es auffällig, daß je nach theoretischem Standort und wissenschaftlicher Ausgangsbasis, Annahmen zur Ätiopathogenese des Werner-Syndroms, sowie eine genaue Abgrenzung zu anderen verwandten Krankheitsbildern, unterschiedlich interpretiert werden.

Im folgenden sollen die in der Literatur bis heute beschriebenen, verschiedenen wissenschaftlichen Annahmen zum Morbus-Werner chronologisch zusammengefaßt werden.

Im Jahre 1904 beschrieb der Ophthalmologe Otto WERNER in seiner Dissertation zum ersten Mal vier Fälle einer bis dahin unbekannten Erkrankung, die mit Augen-, Haut- und Muskelveränderungen, sowie endokrinologischen Störungen einhergingen. (41)
WERNER ordnete dieses Krankheitssyndrom der Sklerodermie zu. Außerdem stellte er Übereinstimmungen mit dem vom Münchener Ophthalmologen ROTHMUND (29) im Jahre 1868 beschriebenen Krankheitsfällen fest: - und zwar wie später von GREITHER (11) weiter beschrieben -

> familiär gehäuftes Auftreten der Erkrankung,
> endokrinologische Störungen, besonders der Keimdrüsen-, Bauchspeichel- und Schilddrüsenfunktion und
> Erkrankungen der gleichen Organsysteme (Linse und Haut).

1929 wies WEECH (39) in seiner Arbeit auf ein für das von WERNER beschriebene Krankheitsbild typisches und gemeinsames Auftreten von Hemmungsmißbildungen sowohl des Auges, als auch der Haut hin. Diese Störungen schrieb er formativen Einflüssen des Ektoderms auf das Mesoderm zu.
WEECH faßte die beschriebenen Krankheitsfälle als ektodermale Dysplasie-Syndrome zusammen.

Im Jahre 1934 tauchte dann in einer Arbeit von OPPENHEIMER und KUGEL (25) in einer Beschreibung zweier charakteristischer Krankheitsfälle zum ersten Mal der Begriff des Werner-Syndroms auf.

1945 wies TANNHAUSER (34) zum ersten Mal auf den für diese Krankheit typischen Aspekt des vorzeitigen Alterns hin. Im Zusammenhang mit dem Werner-Syndrom schuf er so den Begriff der Progeria adultorum.

TANNHAUSER definierte zwölf, für das Werner-Syndrom typische Symptome:

- Minderwuchs
- frühzeitiges Ergrauen der Haare
- frühzeitige Alopezie
- Skleropoikilodermie
- trophische Ulcerationen der Beine
- praesenile Cataract
- Hypogonadismus
- Neigung zu Diabetes mellitus
- Arteriosklerose
- Osteoporose
- metastatische Kalzifizierungen
- familiär gehäuftes Auftreten der Erkrankung.

1952 ordnete TOURAINE (35,5) das Werner-Syndrom der Gruppe der kongenitalen Hautatrophien mit vorzeitiger Vergreisung zu. Zu dieser Gruppe der Hautatrophien rechnet man die folgenden Krankheitsbilder: Rothmund-Syndrom, Thomson-Syndrom, Akrogeria (Gottron-Syndrom), Progeria infantum (Hutchinson-Gilford-Syndrom), Myotonia dystrophica.
Allerdings weisen sowohl TOURAINE, als auch andere Autoren (17) daraufhin, daß die genannten Syndrome, aufgrund der Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik, lediglich unterschiedliche Varianten des gleichen Krankheitsbildes darstellen.

1955 versuchte GREITHER (11) zum ersten Mal eine differenzierte Abgrenzung des Werner-Syndroms zum Rothmund-Syndrom.

Werner-Syndrom:	Rothmund-Syndrom:
- Cataractbildung ab 20. - 35. Lebensjahr	- Cataractbildung ab 2. - 4. Lebensjahr
- Auftreten weltweit, ohne geografische Begrenzung	- Auftreten geografisch begrenzt auf europäische Alpenländer (Schweiz, Vorarlberg, Tirol)
- Lebenserwartung durch multiple Organveränderung herabgesetzt	- Lebenserwartung nicht herabgesetzt
- Häufung bösartiger Geschwulste, vor allem mesenchymalen Tumoren (PERLOFF und PHELPS, 27, 19)	- keine auffällige Häufung von bösartigen Geschwulsten

Pathogenetisch ordnete GREITHER das Werner-Syndrom aufgrund unterschiedlich ausgeprägter endokriner Störungen und der auch zu beobachtenden psychischen Störungen, einer hypophysären Dysfunktion zu (11).

1963 faßte KNOTH (19) alle bis zu diesem Zeitpunkt in der Literatur veröffentlichten wissenschaftlichen Studien zum Werner-Syndrom zusammen. Die zwei grundlegenden pathogenetischen Mechanismen in KNOTH's Arbeit sind folgende: Die Annahme einer langsam progredienten, endokrinologischen Dysregulation oder die eines genetisch bedingten Enzymdefektes für den es noch keine verläßlichen Hinweise gab.

Wesentlich neue Aspekte über die Pathogenese der Wernerschen Krankheit brachten EPSTEIN, MARTIN, SCHULTZ und MOTULSKY (6) in einer Zusammenstellung von 122 Erkrankungen. Durch eine sorgfältige Analyse der Fälle konnte ein endokrines Leiden als Ursache ausgeschlossen werden. EPSTEIN ging von einer angeborenen Stoffwechselstörung, von einem Enzymdefekt mit rezessiver Vererbung und den Störungen korrigierender Mechanismen (Reparatur-System) (2) bei der DNA-Replikation aus, in deren Folge zellgenetische Defekte (Chromosomeninstabilität PASSARGE 1979 (26), SALK 1982 (29 b) auftreten. SALK et al. konnten Chromosomenbrüche mit einer Pseudodiploidie an Hautfibroblasten von Werner-Syndrom erkrankten Patienten feststellen; NORDENSON (1977) (24 b) wies spontane Chromosomenbrüche an Lymphozyten nach.

Es konnte gezeigt werden, daß Defekte innerhalb dieses Reparatur-Systems zu verschiedenen Krankheiten führen, die ein gemeinsames Hauptmerkmal haben: Befallene Individuen waren anfällig für Krebserkrankungen (2).

So wie sich bei der Betrachtung über das Werner-Syndrom interessante Aspekte der Tumorentstehung aufzeigen ließen, so drängten sich ebenfalls Fragen der Altersforschung auf. Die mögliche Verwandtschaft des Werner-Syndroms zu dem natürlichen Alterungsprozeß wurde diskutiert (9). Die frühzeitige Anfälligkeit für altersbedingte Erkrankungen, einschließlich Arteriosklerose, Osteoporose erhöhte Tumorrate und des nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (25 b) (12 b) ließen den Verdacht aufkommen, daß das Werner-Syndrom als Beispiel einer vorzeitigen Alterung gelte, zumal eine reduzierte Teilungskapazität der Fibroblasten, wie sie im Alter nachweisbar ist (HAYFLICK), sich auch bei den an Werner-Syndrom erkrankten Patienten zeigten (MARTIN et al. 1965, 1970) (6) (SALK et al. 1981) (29 b). HAYFLICK wies zuerst nach, daß menschliche Zellen sich nur etwa fünfzigmal teilen und regenerieren können, und daß Kulturen embryonaler Fibroblasten, als Gruppe betrachtet, eine höhere Teilungskapazität zeigen als Kulturen einer Gruppe erwachsener Spender (16).

Es konnte jedoch bewiesen werden (9), daß das Werner-Syndrom nicht primär einer Beschleunigung des normalen Alterungsprozesses gleichzusetzen ist, da andere Charakteristika, wie z.B. vermindertes Wachstum, schon frühzeitig einsetzende Hautveränderungen und Ulcerationen nicht als Alterserscheinungen zu bewerten sind.
Im folgenden werden nun Berichte und Untersuchungen eines an Werner-Syndrom erkrankten Patienten dargelegt.

3. KLINISCHE ERÖRTERUNG EINES EIGENEN FALLES

Im November 1980 begab sich der Patient Franz B., geb. am 29.9.1936, zum ersten Mal in unsere stationäre Behandlung.
Die in dieser Zeit auftretenden Beschwerden des Patienten waren:

eine zunehmende körperliche Schwäche, Gewichtsabnahme, zunehmende Bewegungsstörungen der Arme und Beine sowie Heiserkeit. Weiterhin trat in letzter Zeit Nasenbluten auf.

Patient im Alter von 20 und 45 Jahren mit deutlichen Zeichen der Progerie und cushingoider Gesichtsform.

Bei der ersten Gegenüberstellung mit dem Patienten fielen sein Minderwuchs, der schmale, leicht nach cranial verzogene Mund und die um den Mund herum gefältete Haut auf. Die Nase war ungewöhnlich dünn und scharf gezeichnet sowie schnabelförmig gebogen. Die Augen zeigten sich deutlich hervorstehend. Es bestand eine beidseitige Aphakie. Die äußere Begrenzung des Tragus des rechten Ohres verlief diskontinuierlich; sie wies Einziehungen auf und sah narbig geschrumpft aus. Die Konsistenz der Ohrmuschel war verhärtet, so daß Biegsamkeit und Beweglichkeit herabgesetzt waren. Die Augenbrauen, Wimpern und der Bart waren spärlich. Außerdem zeigten sich eine ausgeprägte Stirnglatzenbildung und sparsame stahlgraue Kopfbehaarung. Die Summe der Gesichtsveränderungen ließen das Gesicht wie ein "Vogelgesicht" erscheinen - ein Begriff, der in der Beschreibung der Patienten mit Werner-Syndrom auffällig häufig gebraucht wird. (11)

Die zu einem späteren Zeitpunkt gemachten Photos lassen ein Vollmondgesicht, deutliche Tränensackbildung und Stiernacken erkennen: Symptome, die auf eine länger dauernde Überdosierung des Cortison hinweisen. Die Schwellung der linken Wange beruhte auf einer Zahnwurzelentzündung. Bei der Unterhaltung fiel die hohe, krächzende Stimme auf, die manchmal versagte.

Im anfänglichen Gespräch wirkte der Patient wenig kooperativ. Direkte Fragen zu dem Verlauf seiner Krankheit wurden noch abgewehrt, ebenso weiterführende Untersuchungen abgelehnt. Insgesamt wirkte der Patient - im Gegensatz zu seinem vorgealterten Äußeren - infantil.

3.1. Familienstammbaum

Familienanamnese:
Die Daten der Familienanamnese ergänzen den umseitigen Stammbaum.

Eltern:
Eine Blutverwandtschaft läßt sich weitgehenst ausschließen, da die Eltern aus weit auseinanderliegenden Gegenden (Koblenz - Gelsenkirchen) stammen.

Mutter: (7) 172 cm groß, mit 23 Jahren ergraut, Hypernephrom.

Vater: (6) 168 cm groß, äußerlich gesund.

Geschwister:

Schwester: (14)	kleine Statur, schmächtig, Gelenkbeschwerden, verheiratet, kinderlos, 24-jährig ergraut, Cataract, Ulceration.
Bruder: (11)	32-jährig, 168 cm groß, Cataract, 3 Kinder, 27-jährig ergraut.
Bruder: (13)	38-jährig, gesund, 4 Kinder.
Bruder: (12)	40-jährig, gesund, kräftig, 5 Kinder.

Großeltern mütterlicherseits:

Mutter: (4)	72-jährig verstorben, unauffällig
Vater: (3)	27-jährig ergraut, 29-jährig gefallen

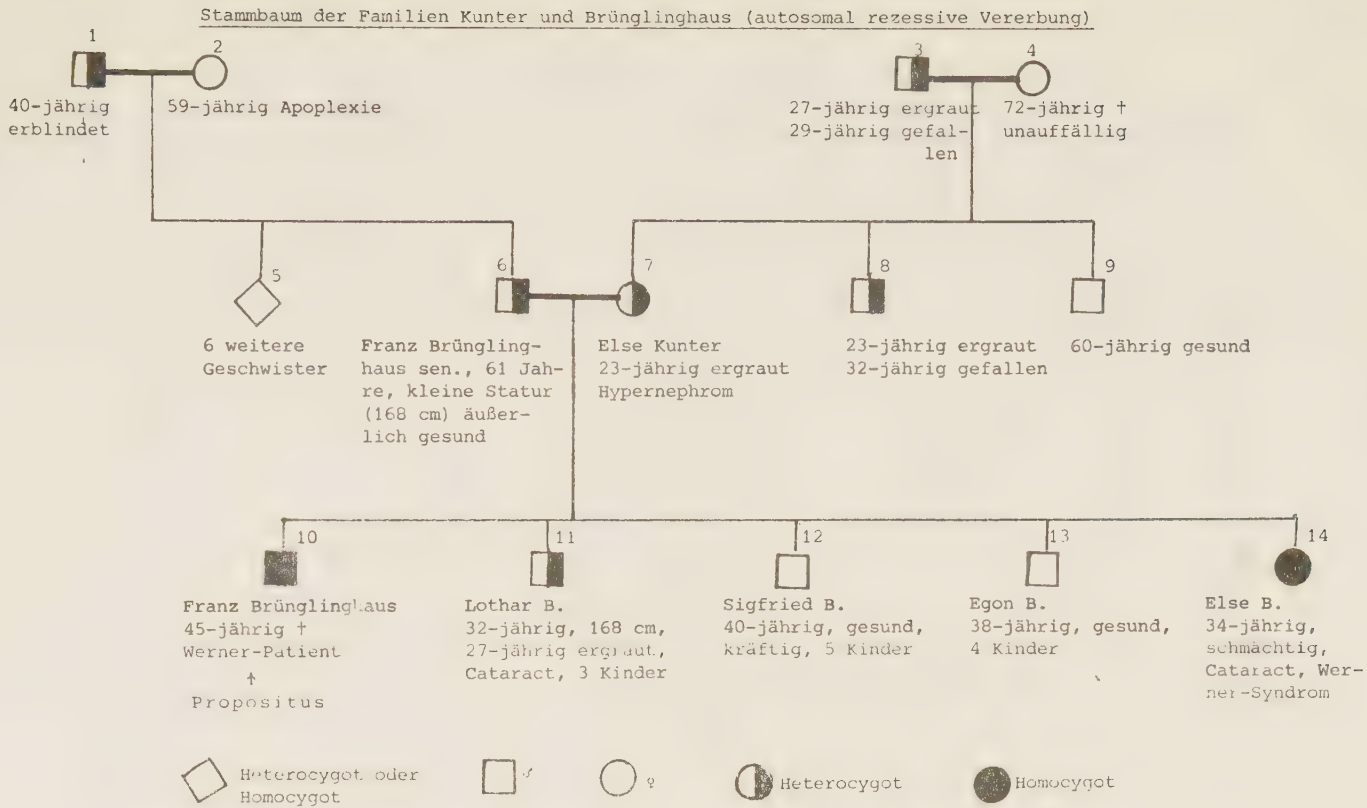
Großeltern väterlicherseits:

Mutter: (2)	59-jährig Apoplexie
Vater: (1)	40-jährig erblindet

Geschwister mütterlicherseits:
Bruder: (8) 23-jährig ergraut, 32-jährig gefallen.
Älterer Bruder: (9) 60-jährig, gesund

Geschwister väterlicherseits: (5)
6 weitere Geschwister unauffällig.

Nach EPSTEIN weist das Werner-Syndrom einen autosomal-rezessiven Erbgang auf. In der folgenden Graphik soll nun gezeigt werden, ob der von EPSTEIN postulierte Vererbungsmodus auch auf den durch Familienanamnese erhobenen Stammbaum angewandt werden kann.


Stammbaum der Familien Kunter und Brünglinghaus (autosomal rezessive Vererbung)
1
2
3
4
40-jährig erblindet
59-jährig Apoplexie
27-jährig ergraut 29-jährig gefallen
72-jährig † unauffällig
5
6
7
8
9
6 weitere Geschwister
Franz Brünglinghaus sen., 61 Jahre, kleine Statur (168 cm) äußerlich gesund
Else Kunter 23-jährig ergraut Hypernephrom
23-jährig ergraut 32-jährig gefallen
60-jährig gesund
10
11
12
13
14
Franz Brünglinghaus 45-jährig † Werner-Patient
↑
Propositus
Lothar B. 32-jährig, 168 cm, 27-jährig ergraut, Cataract, 3 Kinder
Sigfried B. 40-jährig, gesund, kräftig, 5 Kinder
Egon B. 38-jährig, gesund, 4 Kinder
Else B. 34-jährig, schmächtig, Cataract, Werner-Syndrom
Heterocygot oder Homocygot
♂
♀
Heterocygot
Homocygot

3.2. Eigenanamnese

Der Patient, am 19.9.1936 geboren, kam mit einem Körpergewicht von 2500 g zur Welt. Als Kinderkrankheiten hatte er Scharlach und Masern. Nach Aussagen der Mutter war er als Kind immer klein und schmächtig. Normale Entwicklung in der Kindheit; pubertale und praepubertale Phase unauffällig. Im Turnunterricht des Schule konnte er alles mitmachen. Nach 8 Volksschuljahren absolvierte er eine Anstreicherlehre mit erfolgreichem Abschluß.

Mit 27 Jahren bemerkte er zum ersten Mal frühzeitiges Ergrauen der Haare. Ebenso traten Sehbeschwerden auf, die 1963 eine Cataractoperation notwendig machten. 1968 verlor er durch einen Arbeitsunfall das Endglied des linken fünften Fingers. Erstmalig 1968 fünfwöchiger Krankenhausaufenthalt wegen rezidivierender Ulcera cruris. Bis September 1970 übte der Patient seinen Beruf als Arbeiter in der Stoffabteilung einer Firma aus. Dann führte die Zunahme seiner Beschwerden, wie Schmerzen in den Unterschenkeln, eingeschränkte Gehfähigkeit und Beweglichkeit einzelner Fingergelenke sowie der Knie- und Ellenbogengelenke zur Arbeitsunfähigkeit. Im Oktober 1970 wurde anläßlich eines ärztlichen Gutachtens eine Praesenilität, ein fast völliger Schwund des Unterhautfettgewebes im Bereich der Arme und Beine sowie eine Starre in der Mimik und schütteres graues Haar festgestellt. Dennoch wurde der Patient für arbeitsfähig erklärt.

Im Dezember 1972 wurden dann in einem ärztlichen Gutachten der Landesversicherungsanstalt Westfalen folgende Befunde erhoben:

1. Angeborener Zwergwuchs mit Versteifung beider oberer Sprunggelenke bei erheblicher Muskelatrophie der gesamten Bein- und Fußmuskulatur mit schwerer Gangstörung
2. Schilddrüsenvergrößerung
3. Leichter Bluthochdruck
4. Offene Unterschenkelgeschwüre beidseitig.

1973 diagnostizierte man während einer stationären Behandlung in einer dermatologischen Fachklinik ein Ulcus cruris und gleichzeitig ein Hypogonadismus mit Oligospermie, erniedrigte Testosteronausscheidung und erhöhte FSH-Ausscheidung.
1975 wurde dem Patienten in einer Nachbegutachtung aufgrund des Fortschreitens der körperlichen Voralterung und der Verschlechterung des Gesamtzustandes Erwerbsunfähigkeit zugesprochen. Zusätzliche Festellung einer Herzmuskelschädigung, eines mittelgradigen Bluthochdruckes von RR 200/115 mm Hg, Eiweißausscheidung im Urin sowie erheblichen Untergewichtes.

3.3. Allgemeiner Untersuchungsbefund

46-jähriger Patient, deutlich vorgealtert. Die Haut und Schleimhäute waren auffallend blaß und wiesen ein petechiales Exanthem im Bereich der unteren vorderen linken Thoraxhälfte und auf der medialen Streckseite beider Ellenbogengelenke auf. Die Körperhaut war trocken, im Bereich des Rumpfes von der Unterlage gut abhebbar und ließ ein gut ausgebildetes subcutanes Fettgewebe erkennen. Während die Haut der oberen und teilweise auch der mittleren Unterschenkeldrittel noch abhebbar, wenn auch verdünnt, war, so lag sie an den distalen Partien straff an, war unverschiebbar, hart, pergamentartig dünn-durchscheinend. Im Bereich des rechten und linken Außen-, sowie rechten Innenknöchels fanden sich ausgeprägte schuppig-lamellenförmige Hyperkeratosen, z.T. mit Clavi, sowie fleckförmige Hyperpigmentierungen. An dem rechten Großzehen-, an beiden Kleinzehen- und an den Mittelfußballen zeigten sich ebenfalls ausgeprägte Clavi.

Die Zehen waren krallenförmig gekrümmt. Die Grundgelenke aller Zehen und beide oberen Sprunggelenke waren versteift. Die Kniegelenke waren in ihrer Bewegung geringfügig eingeschränkt. Das linke Hüftgelenk war mittelgradig in allen drei Bewegungsrichtungen eingeschränkt. Der linke Kleinfinger, amputiert im Endglied, zeigte Kontrakturstellung; Ring-, Mittel- und Zeigefinger zeigten ebenfalls Einschränkungen der Streckfähigkeit (Dupuytrenkontraktur), leicht ulnare Abweichungen und spindelförmige Auftreibung der Mittelgelenke. Die rechte Hand ließ keine Bewegungseinschränkungen oder Deformitäten erkennen. Beide Hände zeigten jedoch eine deutliche Atrophie des Thenar und der Musculi interossei.

Eine Muskelatrophie ließ sich im Bereich der gesamten oberen und unteren Extremität, von proximal nach distal zunehmend, erkennen.

Die Wirbelsäule war nicht klopf- oder druckschmerzhaft, keine auffallende Kypho- oder Skolisierung.

Ikterus, Oedeme sowie Cyanose oder generalisierte Lymphome waren nicht zu erkennen. Der Kopf war aktiv und passiv frei beweglich. Zunge feucht, leicht belegt, Rachenring frei.

Hals: geringgradige diffuse Vergrößerung der Schilddrüse. Keine Knoten tastbar. Keine Einflußstauung.

Thorax: symmetrisch gebaut, seitengleich beatmet. Lungengrenzen in normaler Höhe, drei QF atemverschieblich. Sonorer Klopfschall über allen Partien, vesikuläres Atmen.

Herz: nicht dilatiert, Aktionen regelmäßig, Herztöne leise, rein.

Abdomen: weiche, etwas adipöse Bauchdecken. Die Leber ca. 1 1/2 QF unterhalb des rechten Rippenbogens vergrößert, weich, nicht druckschmerzhaft palpabel. Milz nicht tastbar, kein Druckschmerz, keine pathologischen Resistenzen. Nierenlager beidseits druck- und klopfschmerzfrei. Bruchpforten geschlossen. Hypoplastischer Hoden.

Extremitäten: Fußarterienpulse beidseits tastbar, normales, seitengleiches Reflexverhalten.

3.4. Allgemeine labortechnische Untersuchung

BSG 42/70 mm n. W.

Elektrophorese:	Relativ %
Albumin	53,4
Globuline a_1	5,0
a_2	8,4
ß	13,7
γ	19,5
Gesamteiweiß	6,7 g/100 ml

Kreatinin 194 µmol/l, Harnstoff 16,8 µmol/l und Harnsäure 476 µmol/l. Der Urinstatus zeigte eine Proteinurie (+), Glucosurie (+),Aceton und Bakterien negativ. Die Enzymaktivitäten von SGOT, SGPT, Gamma-GT, alkalischer Phosphatase, a-Amylase, a-HBDH, der CK lagen im Normbereich; ebenfalls das Gesamtbilirubin; geringe Erhöhung der LDH bis 290 U/l. Triglyceride u. Cholesterin waren nicht erhöht. Das Blutzuckertagesprofil lag bei 11,6 mmol/l (8.00 Uhr), 13,8 mmol/l (13.00 Uhr), 17,0 mmol/l (18.00 Uhr) und 14,9 mmol/l (22.00 Uhr).

Elektrolyte:
Serumkalium: 4,2 mval/l, Natrium: 142 mval/l, Calcium gesamt: 4,58 mval/l, anorganisches Phosphor: 3,3 mval/l. Eisen: 112 y%, Ferritin: 255 y%.
Eiweißgebundenes Jod (sog. PBJ): 3,6 mg/100 ml (Norm: 4-8 mg/100 ml), Gesamt-Jod: 8,0 ng/100 ml (Norm: 4-10 ng/100 ml).
Vitamin-D: 1,6 mcg/ml (norm 7-35 mcg/ml). Calcitonin: Normbereich.

Rheumafaktoraktivität:
Latex negativ, CRP positiv und AST positiv.

3.5. Haematologische Untersuchungen

Im peripheren Blutbild zeigte sich eine angedeutet makrozytäre, normochrome Anaemie: Hb 6,1 g%, Ery. $1,9 \times 10^4$, HK 19,4 %, MCV $97\mu^3$, Hb_E 32,3 µµg, MCHC 32,2 %.

Weiterhin fiel eine Leukozytopenie von 1700/µl und eine Thrombozytopenie von ca. 1600/µl auf, Retikulozyten: 0-1 ‰. Im Diff. Blutbild fiel eine Lymphozytose von 43 rel.% auf ,Monozyten 10 rel.%, Segmentkernige 38 rel.% und Stabkernige 9 rel.%. Ferner zeigte sich eine leichte Anisozytose des roten Blutbildes und eine verstärkte Granulierung der Neutrophilen.

Gerinnungsstatus: Verringerung des Prothrombin (Quick) auf 62 % und Verlängerung der Plasmathrombinzeit (PTT) auf 37,0.

Erythrozytenenzymbestimmung: Erythrozytenenzymbestimmung vom 9.3.81 (bioscientia, Institut für Laboruntersuchungen, Ingelheim GmbH): Fehlen der Glutathion-Reduktase, Gukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, NADH-Diaphorase, Pyruvat-Kinase und Triose-Phosphat-Isomerase nachweisbar.

Sternalmarkausstrich vom 6.11.80 (Prof. Dr. med. PÖTTGEN, Leiter der medizinischen Klinik der Krupp-Krankenanstalten in Essen) ergab eine beträchtliche Reifestörung des Knochenmarkes in allen Zellreihen bei vollem Mark.

Zytomorphologisch ließen sich bei einem zellreichen Sternalmarkausstrich deutlich vermehrt kleine, meist einkernige und stärker basophile Promegakaryozyten mit sehr spärlicher Plättchenbildung erkennen. Rot-Weiß-Verhältnis deutlich zugunsten des Myelopoese verschoben.

Innerhalb der Myelopoese bestand eine starke Linksverschiebung, so daß die Ausreifung, die Stufe reifer Mye-

lopoese praktisch nicht überschritt. Einzelne Übergänge in segmentkernige Neutrophile waren aber erkennbar.

Bis auf eine verstärkte Granulierung und vereinzelte Teilungsanomalien kein morphologisch auffallender Befund.

Die Erythropoese war sehr zellarm aber in allen Reifegraden vorhanden. Es bestand lediglich eine Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Plasma. Plasmazellen leicht vermehrt und morphologisch unauffällig.

Verlaufsuntersuchung des Sternalmarkausstriches vom 19.3.81

Diff.-Blutbild: Differenzierung auf 50 Zellen. Myeloblasten 20 re.%, Promyelozyten 4 rel.%, Myelozyten 18 rel.%, Jug. 10 rel.%, Stabk. 4 rel.%, Segmentkernige 6 rel.%, Lymphozyten 36 rel.%, Monozyten 2 rel.%.

Deutliche Kernplasma-Reifungsdissoziation und zuweilen deutlich verstärkte toxische Granulierung. Auf 100 weiße Zellen fanden sich 2 kernhaltige rote in der Peripherie. Morphologie der Erythrozyten unauffällig. Auffallend wenig Thrombozyten im Ausstrich. Der Sternalmarkausstrich war außerordentlich zellarm, in allen Ausstrichpräparaten keine Megakaryozyten.

Das Rot-Weiß-Verhältnis war extrem zugunsten der Myelopoese verschoben, da sich nur ganz vereinzelt basophile Vorstufen aus der erythropoetischen Reihe fanden. Diese zeigten keine auffälligen Besonderheiten. Es existierte eine nahezu ausschließliche Vermehrung von stark entdifferenzierten Blasten in der Myelopoese, die durch ihre Größe und den Plasmareichtum besonders auffielen.

Es bestand eine außerordentlich variable Anisozytose und Kernanisometrie mit häufig bizarren Anomalien der Kerne. Vielfach fanden sich mehrkernige und vereinzelt Riesenzellen. Im Plasma war häufig eine beginnende Granulierung erkennbar und Entwicklungen in unreife basophile bzw. eosinophile Vorstufen. Eine weitere Differenzierung fand aber praktisch

nicht statt. Vor allen Dingen die großen Zellformen zeigten häufig eine beträchtliche fein- bis mittelblasige Vakuolisierung. In der Peroxydase-Reaktion ergab sich nur eine angedeutete Positivität. Extreme Hypoplasie der Haematopoese in allen Zellreihen.

3.6. Endokrinologische Untersuchungen

Hypophysenvorderlappenhormone:
FSH (follikelstimulierendes Hormon), im 24-Stundensammelurin radioimmunologisch bestimmt, 34 IU (Norm bei Männern: 5-20 IU in 24 Stunden).
LH (luteinisierendes Hormon) im 24-Stundenurin: 72 IU (Norm bei Männern: 5-20 IU in 24 Stunden).
Prolaktin im Serum: 5,8 ng/ml (Norm: 2-15 ng/ml bezogen auf MRC-Standard). Wachstumshormon (HGH: somatotropes Hormon): 0,9 ng/ml (Norm bei Männern: 0-8 ng/ml.
Testosteron im Serum: 188 ng/dl (Norm bei Männern: 300-1200 ng/dl).
Pankreas: pathologisch verminderte Glucosetoleranz nach einfacher oraler 50 g - Glucosebelastung (Staub-Traugott).
Schilddrüse: immunradiologisch ermittelte Werte; Verlaufskontrolle: am 10.12.80: T_3 1,4 ng/ml, T_4 60 ng/ml, TSH 12,0 µl U/ml, am 12.2.81: T_3 0,9 ng/ml, T_4 70 ng/ml, TSH: 10,5 µlU/ml (Normwerte: T_3 0,8 - 2,3 ng/ml, T_4 45 - 135 ng/ml, TSH: 1,8 - 6,1 µlU/ml.).
Nebenschilddrüse: C-Terminal-spezifische immunradiologische Bestimmung des Parathormons: 570 pg/ml (Norm: 50 - 300 pg/ml). Cyclisches Adenosinmonophosphat im Urin: 2,3 mcmol/l (Norm: 1,0 - 11,5 mcmol/l).

Gerson Schürmann
Waldsaum 51
4300 Essen 1 Fellinghausen
Semesteranschrift:
Kleikamp 11
4400 Münster

Wissenschaftliche Arbeit, vorgelegt zur Zulassung zur 2. Hauptprüfung für das Lehramt an Realschulen

Fachbereich der Westfälischen Wilhelms Universität Münster,

Das Thema erhielt ich von Prof. Dr. Jürgen Dummer.

im Juni 1982

3.7. Weitere Untersuchungsbefunde

EKG vom 21.12.80: Sinustachycardie, Frequenz 105/Min. PQ = 0,14'' im unteren Normgrenzbereich. QRS = 0,08'', QT = 0,32''. Indifferenztyp. In den Brustwandableitungen R in V_1 + S in V_6 über 1.0 m.V. als möglicher Hinweis auf eine rechtsventriculäre Hypertrophie.

Oberbauchsonographie: Lage, Form und Größe der Leber unauffällig (Längsdurchmesser in der MCL ungefähr 13 cm). Intrahepatische Binnenstruktur etwas homogen verdichtet; kleine, echofreie Gallenblase; keine Aufweitung der intra- oder extrahepatischen Gallengänge; unauffällige Vena portae, keine Aufstauzeichen; normal große Milz, Querdurchmesser ca. 4,5 cm.

Nierensonogramm: Die rechte und linke Niere hatten einen Längsdurchmesser von 9,5 cm, eine Breite von 5.1 cm und einen Querdurchmesser von etwa 4,8 cm. Deutliche diskontinuierliche Randechos mit Stufenbildungen, Parenchymdicke maximal 1 cm. Breite des Sinus renalis maximal 2,5 cm. Keine Aufstauzeichen, keine Raumforderungen. Deutlicher Parenchymschwund beider Nieren mit relativer Aufweitung der Mittelechos und Bucklung des Parenchymsaumes.

Isotopen-Nephrogramm mit Ortho-Jod-Hippursäure-Clearance: Nach Injektion von 45 Mikrocurie Jod 131 Ortho-Jod-Hippursäure wurde eine Gesamtclearance von 300 ml/Min. errechnet. Davon leistete die rechte Niere 59,4 % = 220 ml/Min. Im Nephrogramm erkannte man entsprechende Kurvenverläufe mit leicht abgeflachter Sekretionskurve über der rechten und etwas stärker abgeflachter Sekretionskurve über der linken Niere. Die Gipfelmaxima lagen rechts bei 6 Minuten, links bei 7 Minuten. Die Exkretionskurven fie-

len ausreichend steil ab. Insgesamt mäßige Einschränkung der Ortho-Jod-Hippursäure-Gesamtclearance (normal über 425 ml/Min.), wobei die linke Niere in der Sekretion etwas stärker gestört ist als die rechte.

Ultraschalldoppler- und rheographische Untersuchung beider Beine: Normale Druckverhältnisse und regelrechte Kurvenverläufe ohne Hinweis auf arterielle Obstruktionen.

Augenärztliche Fundusuntersuchung: Beginnender Fundus hypertonicus I. Linkes Auge temporal neben der Papille strichförmige Blutungen.

Hertel: $\frac{\text{re } 20 \quad \text{li } 20}{102}$

Röntgenologische und scintigraphische Befunde

Thoraxaufnahme vom 22.11.80: Unauffälliger Herz- und Lungenbefund; Thoraxaufnahme vom 16.3.81: intrapulmonal zentrale und periphere Stauungszeichen, konfluierende flächenhafte Infiltrationen des rechten Mittel- und des rechten und linken Unterfeldes.

Intravenöses Pyelogramm vom 11.2.81: Auf der Leeraufnahme kein Hinweis für konkrementverdächtige Verschattungen. 5 Minuten nach Infusionsbeginn flaue Ausscheidung über beide verkleinert erscheinende Nieren; nach 20 Minuten weiterhin flaue Ausscheidung über unscharf begrenzten Kelchen. Glatter Abfluß über beide Ureteren.

Als Nebenbefund fällt eine deutliche Deformierung der Femurkopfkontur mit vermehrter Sklerosierung und einzelnen cystischen Aufhellungen bei normal weitem Gelenkspalt auf.

Rö-Weichteilaufnahme der rechten Hand dp: Verkalkung der Arteria radialis sowie der interdigitalen Arterien zwischen dem Metacarpale I und II, II und III sowie III und IV. Auch diskrete Verkalkungen der Arteria ulnaris. Die distalen Radius- und Ulnargelenkflächen erscheinen intakt. Auch keine knöchernen Auffälligkeiten an den Carpalia. Erhaltene Grenzlamelle an sämtlichen Köpfchen der Metacarpalia. Regelrecht erhaltene Corticalis. Die Radialseite der Grundphalanx V zeigt eine vollständige Aufblätterung der Corticalis mit angedeuteter Zähnelung. An der Ulnarseite ist die Corticalis nur partiell spongiosiert.

Auch die Mittelphalanx des Kleinfingers zeigt eine Spongiosierung beider Corticalisanteile. Die geringe Spongiosierung der Ulnarseite der Corticalis, der Phalanx proximalis IV geht nicht über das übliche Maß hinaus. Normale Darstellung der Mittelphalangen.

Rö-Aufnahme des rechten Kniegelenkes in zwei Ebenen: Ausgeprägte spindelförmige Kalkeinlagerungen im Bereich der Quadricepssehne. Normale Weite des Gelenkspaltes.

Rö-Aufnahme der Sprunggelenke in zwei Ebenen: Diffuse Osteoporose im Bereich der distalen Unterschenkel. Verkalkungen im Bereich der Sehnenansätze.

Rö-Aufnahme des Schädels: Unauffällige knöcherne Anteile, normale Größe und Weite der Sella turcica.

Knochenscintigramm mit Technetium 99: Aktivitätsmehranreicherung im Bereich der Wirbelsäule und des Beckens. Fehlende Nierendarstellung.

Schilddrüsenscintigramm: Lage, Form und Größe der Schilddrüse waren normgerecht. Gleichmäßige Aktivitätsverteilung.

Weitere spezielle Untersuchungsergebnisse

Untersuchung der Fibroblastenkulturen und Untersuchung des DNA-Reparatursystems: wurden im Institut für Biochemie in Innsbruck (Prof. SCHWEIGER) durchgeführt. Nach unveröffentlichten Ergebnissen war eine verringerte Teilungsfähigkeit der Fibroblasten nachweisbar.

Humangenetischer Befund der Universitätsklinik Essen (Prof. Dr. med. E. PASSARGE) vom 16.1.81: Die cytogenetische Untersuchung erbrachte einen normalen männlichen Karyotyp von 46, XY. Die Analyse von 15-Metaphasen aus phythohämagglutininstimulierten Lymphocyten nach 3-tägiger Kulturdauer in der G-T-G-Bandentechnik (Giemsa, Trypsin, G-Bänderung) ergab keinen Anhaltspunkt für eine Abweichung der normalen Chromosomenstruktur oder -zahl.

Histologische Untersuchung einer Hautbiopsie von der volaren Seite des Unterarmes: dermatologische Klinik des Universitätsklinikums in Essen (Prof. Dr. Dr. h.c. H. GÖTZ)
Präp. Nr. 5 6 8/81:

Die Epidermis zeigte zumeist eine Atrophie ohne Ausbildung der Reteleisten. Außerdem war eine mäßige Hyperkeratose erkennbar. Die wesentlichen Veränderungen lagen im Corium und zwar im Bereich des kollagenen Bindegewebes. Die Bindegewebszüge waren teilweise verdickt, teilweise ließen sie eine Auffaserung und Zersplitterung erkennen sowie eine wirbelige Anordnung. Die Schweißdrüsen lagen ziemlich hoch im Corium. Im subepidermalen Bereich fanden sich mehrere entzündliche Infiltrate lymphohistiocytärer Natur. Diese waren entweder diffus oder perikapillär angeordnet. Die wenigen mittleren Gefäße (Arterien) zeigten eine Verdickung der Wand mit Lumeneinengung. Das Lumen war aber nicht völlig verschlossen. Die Toluidin-Blau-Färbung zeigte keine Auffälligkeiten. Es waren lediglich einige Mastzellen im Entzündungsinfiltrat vorhanden. Die PAS-Färbung zeigt keinen auffälligen Befund.

3.8. Immunologische Untersuchungen

Die Funktion der B-Lymphocyten wurde erfaßt, indem die B-Zellen, die die Oberflächenimmunglobuline hervorbringen, gezählt wurden und indem die Konzentration des IgG, des IgA und des IgM durch die radiale Immundiffusion mit einer Agargelschicht beschichteten Kunststoffplatte (Mancini-Technik) gemessen wurde.

Die am 10.11.80 ermittelten Werte waren für IgA: 370 mg/100 ml (Norm 130-300 mg/100 ml), für IgG: 867 mg/100 ml (Norm: 800-1600 mg/100 ml), für IgM: 103 mg/100 ml (Norm bei Männern: 60-200 mg/100 ml).

Autoantikörper in Form der Ig-Bindung an mitochondriale Antigene, an Antigene der Zellkerne, der glatten Muskulatur, des Gefäßendothels, der tubulären Basalmembran, der Herzmuskulatur und der Darmschleimhaut wurden mittels indirekter Immunfluoreszenz getestet. Es zeigte sich eine hohe Anzahl von Autoimmunphänomenen gegenüber allen oben aufgeführten Antigenen, ausgenommen gegenüber den Zellkernantigenen.

Eine weitere Spezifizierung der ermittelten Autoantikörper erfolgte mittels Titrierung von Anti-IgA, von Anti-IgM, von Anti-IgG und Anti-C_3-Serum.

Antikörper der Mitochondrien: Als antigenes Substrat wurden Kryostatschnitte von Rattennieren eingesetzt; es zeigte sich eine schwach positive Reaktion mit Anti-IgG und Anti-C_3-Konjugat bei einer Serumausgangsverdünnung von 1 : 32.

Antikörper gegen glatte Muskulatur:
Anti-IgA negativ. Mit IgG und C_3 eine deutlich positive Reaktion. Die Serumausgangsverdünnung betrug 1 : 160; als antigenes Substrat wurde Rattenmagen eingesetzt.

Antinukleäre Antikörper:
Es zeigte sich mit allen 4 Konjugaten (IgA, IgG, IgM und C_3) ein negatives Ergebnis; die Serumausgangsverdünnung betrug 1 : 5; als antigenes Substrat wurde Rattenleber eingesetzt.

Untersuchung des Komplementsystems:
Es zeigte eine hämolytische Komplementaktivierung durch zirkulierende Immunkomplexe mit einem Wert, der mit 100 Einheiten/ml die obere Signifikanzgrenze erreichte. Die quantitative Bestimmung der $Beta_1C/A$ Globulin (C_3) lag bei 139 mg/100 ml, die quantitative Bestimmung der $Beta_1$-E-Globulin (C_4) > 75,0 mg/100 ml.

Antiglobulin-Konsumptionstest:
keine Membranautoantikörper gegen leukocytäre Antigene, gegen thrombocytäre Antigene oder gegen Kollagen-Antigene nachweisbar.

Antiglobulintest nach COOMBS:
kein Nachweis an Erythrocyten gebundene oder im Serum frei vorhandene Antikörper.

DNA-Bindungskapazität:
Sie war mit 20 Einheiten/Liter im Normbereich und somit unterhalb der Signifikanzgrenze für Lupus erythematodes.

Lymphocytentransformationstest:
Bei diesem Test reagieren die verschiedenen Immunzellen auf unspezifische, pflanzliche Mitogene wie Phytohämagglutinin (PHA), Concanavalin A (Con A), Pokeweed Mitogen

(PWM) und Substanzen wie das Purified Protein Derivat des Tuberculin (PPD) unterschiedlich in Form der Blastentransformation.

Die prozentuale Verteilung der B- und T-Lymphocyten erbrachte eine auf 9 % verringerte Anzahl der B-Lymphocyten und 60 % T-Lymphocyten.

3.9. Untersuchung der Aminosäuren

Die wegen Gewichtsabnahme und Kachexie durchgeführten Aminosäurenstoffwechseluntersuchungen im Januar 1981 wurden mit dem Ionenaustauschchromatographen Typ LC 6001 von der Firma Biotronik mit der Aminosäure Norleucin als Bezugsgröße durchgeführt.

Zur Vorbereitung der Probe verwendete man heparinisiertes Plasma, das im Verhältnis 1 : 1 durch 5 %ige Sulfosalicylsäure enteiweißt wurde.

Der Biotronik-Aminosäurenanalysator ist ein Flüssigkeitschromatograph, bei dem die Probe auf eine Trennsäule aufgebracht und anschließend bei erhöhter Temperatur mit einem Kationenaustauschharz aufgetrennt wird. Die Elution erfolgt mit Lithiumcitratpuffersystem bei einem pH von 2,2 - 4,8.

Die quantitative Aminosäurenchromatographie ergab folgendenden Befund:

Aminosäure im Plasma	Datum	Ergebnis	Normalwerte
Phosphoserin	10.01.81	5.4 mcmol/dl	
Taurin	10.01.81	5.1 mcmol/dl	3.5-14.0 mcmol/dl
Phosphoaethanolamin	10.01.81	nicht nachweisbar	in Spuren nachweisbar bis 0.3
Asparaginsäure	10.01.81	0.5 mcmol/dl	1.1-5.4 mcmol/dl
Hydroxyprolin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Threonin	10.01.81	7.3 mcmol/dl	7.5-25.0 mcmol/dl
Serin	10.01.81	4.4 mcmol/dl	6.1-19.0 mcmol/dl
Asparagin	10.01.81	1.4 mcmol/dl	*45.0-85.0 mcmol/dl (* Normalwerte von Asparagin und Glutamin zusammen)
Glutaminsäure	10.01.81	3.9 mcmol/dl	0-12.0 mcmol/dl
Glutamin	10.01.81	30.9 mcmol/dl	*45.0-85.0 mcmol/dl (* Normalwerte von Asparagin und Glutamin zusammen)
Sarcosin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Alpha-Aminoadipinsäure	10.01.81	0.5 mcmol/dl	
Prolin	10.01.81	9.7 mcmol/dl	8.9-44.0 mcmol/dl
Glycin	10.01.81	12.4 mcmol/dl	13.0-49.0 mcmol/dl
Alanin	10.01.81	13.4 mcmol/dl	17.0-50.0 mcmol/dl
Citrullin	10.01.81	2.5 mcmol/dl	1.2-5.5 mcmol/dl
Alpha-Aminobuttersäure	10.01.81	1.7 mcmol/dl	0.8-3.5 mcmol/dl
Valin	10.01.81	20.9 mcmol/dl	12.0-33.0 mcmol/dl
Cystin	10.01.81	4.3 mcmol/dl	3.1-14.0 mcmol/dl
Methionin	10.01.81	1.7 mcmol/dl	1.3-3.9 mcmol/dl

Aminosäure im Plasma	Datum	Ergebnis	Normalwerte
Cystathionin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Isoleucin	10.01.81	4.8 mcmol/dl	3.5-10.0 mcmol/dl
Leucin	10.01.81	8.8 mcmol/dl	6.9-16.0 mcmol/dl
Tyrosin	10.01.81	5.4 mcmol/dl	3.2-8.7 mcmol/dl
Phenylalanin	10.01.81	5.6 mcmol/dl	3.4-12.0 mcmol/dl
Beta-Alanin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Beta-Aminoisobuttersäure	10.01.81	nicht nachweisbar	
Homocystin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Gamma-Aminobuttersäure	10.01.81	nicht nachweisbar	
Hydroxy-Lysin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Ornithin	10.01.81	6.8 mcmol/dl	3.0-13.0 mcmol/dl
Lysin	10.01.81	11.8 mcmol/dl	9.0-26.0 mcmol/dl
1-Methyl-Histidin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Histidin	10.01.81	4.3 mcmol/dl	5.6-12.0 mcmol/dl
3-Methyl-Histidin	10.01.81	0.9 mcmol/dl	
Tryptophan	10.01.81		wegen Peaküberlagerung nicht auswertbar
Anserin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Carnosin	10.01.81	nicht nachweisbar	

1) Ackerman, P. B. and Kheim, T., Clin. Chem. 10, 32, 1964.

2) Perry, T. L., et al., Lancet 1, 806, 1969.

Aminosäure im Urin	Datum	Ergebnis	Normalwerte
Phosphoserin	10.01.81	235 mcmol/24h	
Taurin	10.01.81	267 mcmol/24h	63-2300 mcmol/24h
Phosphoaethanolamin	10.01.81	nicht nachweisbar	26-101 mcmol/24h
Asparaginsäure	10.01.81	156 mcmol/24h	
Hydroxyprolin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Threonin	10.01.81	53 mcmol/24h	85-440 mcmol/24h
Serin	10.01.81	122 mcmol/24h	160-700 mcmol/24h
Asparagin	10.01.81	23 mcmol/24h	*410-1560 mcmol/24h (* Normalwerte von Asparagin und Glutamin zusammen)
Glutaminsäure	10.01.81	9 mcmol/24h	55-270 mcmol/24h
Glutamin	10.01.81	121 mcmol/24h	*410-1560 mcmol/24h (* Normalwerte von Asparagin und Glutamin zusammen)
Sarcosin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Alpha-Aminoadipinsäure	10.01.81	60 mcmol/24h	
Prolin	10.01.81	nicht nachweisbar	< 100 mcmol/24h
Glycin	10.01.81	152 mcmol/24h	160-4200 mcmol/24h
Alanin	10.01.81	133 mcmol/24h	60-800 mcmol/24h
Citrullin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Alpha-Aminobuttersäure	10.01.81	11 mcmol/24h	
Valin	10.01.81	11 mcmol/24h	14-51 mcmol/24h
Cystin	10.01.81	87 mcmol/24h	20-130 mcmol/24h
Methionin	10.01.81	61 mcmol/24h	20-95 mcmol/24h
Cystathionin	10.01.81	38 mcmol/24h	
Isoleucin	10.01.81	nicht nachweisbar	18-210 mcmol/24h

Aminosäure im Urin	Datum	Ergebnis	Normalwerte
Leucin	10.01.81	34 mcmol/24h	21-200 mcmol/24h
Tyrosin	10.01.81	73 mcmol/24h	40-270 mcmol/24h
Phenylalanin	10.01.81	55 mcmol/24h	24-190 mcmol/24h
Beta-Alanin	10.01.81	52 mcmol/24h	
Beta-Aminoisobuttersäure	10.01.81	228 mcmol/24h	0-500 mcmol/24h
Homocystin	10.01.81		
Gamma-Aminobuttersäure	10.01.81		wegen Peaküberlagerung nicht nachweisbar
Hydroxy-Lysin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Ornithin	10.01.81	35 mcmol/24h	
Lysin	10.01.81	72 mcmol/24h	48-640 mcmol/24h
1-Methyl-Histidin	10.01.81	103 mcmol/24h	130-930 mcmol/24h
Histidin	10.01.81	229 mcmol/24h	130-2100 mcmol/24h
3-Methyl-Histidin	10.01.81	268 mcmol/24h	
Tryptophan	10.01.81	33 mcmol/24h	
Anserin	10.01.81		wegen Peaküberlagerung nicht nachweisbar
Carnosin	10.01.81	nicht nachweisbar	
Arginin	10.01.81	3 mcmol/24h	

1) Bigwood, E. J., et al., Expos. annu. Biochem. Med. 23, 9, 1961.

2) Stein, W. H., J. Biol. Chem. 201, 45, 1953.

3) Pharvy, Y., J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17, 205, 1979.

Zusammenfassung der Aminosäurenbefunde

		Plasma	Urin
1. unverzweigte Aminosäuren	Ala	↓	→
	Meth	→	→
	Thre	→	→
	Lys	→	→
	Serin	↓	↓
2. verzweigte Aminosäuren	Val	→	↓
	Leu	→	→
	Isoleu	→	Ø
3. zyklische Aminosäuren	Tryp	nachweisbar	nachweisbar
	Phen	→	→
	Tyr	→	→
4. Aminosäuren mit wahrscheinlicher Transmitterfunktion	Asp + NH_2	↓	↓
	Asp	↓	?
	Glut + NH_2	↓	↓
	Glut	→ ?	↓
	Gly	↓	↓
5. Aminosäuren des Harnstoffzyklus	Arg	→	→
	Orn	→	?
	Citrullin	→	nicht nachweisbar
6. heterozyklische Aminosäuren	Hyp	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar
	His	↓	→
	Pro	→	Ø
7. S-haltige Aminosäuren	Cystin	→	→
	Cystein	? →	? →
	Methionin	→	→

Bedeutung der Symbole:

→ : normale Konzentration oder mäßige Abweichung nach oben bzw. unten

↓ : eindeutige Abnahme der Konzentration

Ø : Fehlen der betreffenden Substanz

_____ : essentielle Aminosäuren

3.10. Therapie und Verlauf

Die bis zum Dezember 1980 durchgeführte stationäre Behandlung mußte vorzeitig unterbrochen werden, da der Patient Angstzustände entwickelte und sich durch seine Umgebung bedroht fühlte. Die stationäre Behandlung wurde auf eigenen Wunsch des Patienten abgebrochen.

Die bestehende Panzytopenie war bis zu diesem Zeitpunkt mit Frischbluttransfusionen und Erythrozytenkonzentraten behandelt worden; eine vorgesehene Therapie mit Thrombozytenkonzentraten konnte nicht mehr durchgeführt werden. Wegen der Entzündung im Zahnwurzelbereich wurde Ampicillin, bzw. nach Auftreten eines Arzneimittelexanthems, Tetracyclin, verabreicht und Urbason 8 mg gegeben. Als Antihypertensivum verabreichte man zweimal täglich eine Tablette Clonidin (Catapresan 150®).

Vom 11.12.80 bis 10.3.81 befand sich der Patient in ambulanter Behandlung. Anfänglich trat keine wesentliche Verschlechterung des Gesamtzustandes auf. Bei langfristig kontrollierten Werten des Blutbildes ließ sich jedoch eine langsame aber stetige Verminderung der Erythrozyten, des Haemoglobins, der Thrombozyten und der Leukozyten erkennen, so daß ein erneuter stationärer Aufenthalt erwogen wurde.

Am 10.3.1981 wurde der Patient wegen erheblicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes in das Marienhospital eingewiesen. Fieberschübe waren aufgetreten, es bestanden eine deutlich flache Tachypnoe, eine Lippen- und Akrencyanose und eine ausgeprägte Anaemie.

Auskultatorisch fanden sich beidseitig über den basalen Lungenabschnitten kleinblasige Rasselgeräusche. Der Blutdruck betrug 60/30 mHg die Herzfrequenz 100/Min.

Aufgrund intensiver Therapie, kam es zu einer kurzfristigen Besserung des Gesundheitszustandes. Jedoch am 14.3.81 traten unerwartet eine Apnoe und Asystolie auf.

4. SECTIONSBEFUND

Die Section wurde durchgeführt von Prof. Dr. LEDER, Pathologisches Institut der Universitätsklinik Essen.

Als Hauptkrankheiten der am 16.3.1981 erfolgten Obduktion wurden erkannt:

1. akute myeloische Leukämie mit Hyperplasie des Knochenmarks und myeloische Infiltrate in Lymphknoten, Leber, Milz und Nieren
2. ausgeprägte Hodenatrophie mit Störung der Spermatogenese
3. mäßige Hypoplasie der Schilddrüse
4. beginnende allgemeine Arteriosklerose
5. geringe allgemeine Osteoporose.

Als Todesursache waren sowohl eine ausgedehnte Aspirationspneumonie als auch eine etwa 5 cm große Hirnmassenblutung im linken Frontalhirnpol anzunehmen.

Es fiel ein Minderwuchs von 152 cm und ein Körpergewicht von 38,5 kg auf.

Im Bereich des Rumpfes sah man reichlich entwickeltes subcutanes Fettgewebe und stark entwickeltes mesenteriales Fettgewebe; im Bereich der Extremitäten fiel eine Atrophie der Muskulatur - besonders an den Beinen - und Atrophie der Mm. glutaei infolge Gelenksteife durch Kapselschrumpfung auf.

Krankheitstypische Physiognomie mit straffer Gesichtshaut, spitzer Nase, Fehlen von Augenbrauen und Wimpern, stark ergrautem, dünnen, über der Stirn gelichtetem Haar. Weiterhin bis zu 2 cm große hyperkeratotische Herde über beiden Unterschenkeln und an den Fußsohlen, fleckförmige, bis 0,5 cm große Einblutungen in die Haut, besonders über den Armen, bei bekannter Thrombozytopenie und einzelne, bis 1 cm große, streifige Einblutung in die Nierenbeckenschleimhaut. Relativ kleine Nieren mit narbigen oberflächlichen Einziehungen, sowie auffallende Atrophie der Nebennierenrinden (nach klinisch bekannter 3-monatiger Cortisontherapie); auffallende Siderose von Leber und Milz nach mehrmaligen Frischbluttransfusionen.

Die histologische Befundung der einzelnen Organe ergaben sich wie folgt:

S.-Nr. 131/81
gest.: 14.3.1981
obduz.: 16.3.1981
Obduz.: Rether/Metz/Kalthegener

2131 Lunge links oben peripher:
Aspirationspneumonische Herde mit Bakterienhaufen sowie reichlich Granulozyten, darunter auch zahlreiche Unreife. Die Pneumonie ist hier fibrinreich. Daneben akute Blutstauung der Lungen und ein substantielles Lungenemphysem. In Kapillaren immer wieder unreife Blutzellen.

2132 Lunge links unten, peripher:
Aspirationspneumonie sowie ausgeprägte akute Blutstauung der Lungen. Die Pulmonalarterien sind etwas wandverdickt. In Bronchien Fibrin sowie mäßig viele Granulozyten. Ödematöse Verbreiterung der Alveolarsepten. Zahlreiche unreife Blutzellen.

2133 Lunge links oben, zentral:
Disseminierte, intraalveoläre Einblutungen. Die Einblutungen sind relativ dicht. In den verbreiterten Alveolarsepten teilweise vermehrt Granulozyten und reife Blutzellen. Fibrinausfällungen in den etwas erweiterten Alveolarräumen.

2134 Lunge links unten, zentral:
Ausgedehnte aspirationspneumonische Herde. Akute Blutstauung. Fibrinöse Pleuritis.

2135 rechte Lunge, rechts oben peripher:
Ausgedehnte Aspirationspneumonie. Ausgedehnte intraalveoläre Einblutungen. Fibrin und Bakterien in den Bronchien. Weniger veränderte Lungenabschnitte zeigen ein stark ausgeprägtes Lungenödem, zahlreiche unreife Blutzellen in den Alveolarsepten. Die Alveolarsepten sind außerdem verbreitert.

2136 Lunge rechts, mitte peripher:
Ausgedehnte aspirationspneumonische Herde. Lungenödem. Blutstauung und Einblutung.

2137 Lunge rechts unten, peripher:
Nicht ganz frische Pleuritis. Aspirationspneumonische Herde von großer Ausdehnung. Akute Blutstauung. Etwas Lungenödem.

2138 Lunge rechts oben, zentral:
Keine aspirationspneumonischen Herde. In einem begrenzten Areal eine beginnende Pneumonie, die recht fibrinreich ist. Alveolarsepten sind sehr ausgeprägt verbreitert. In diesen zahlreichen unreife Blutzellen in den Kapillaren. Die Alveolarsepten sind ödematös verbreitert, stellen kräftig eosin-angefärbtes Lungenödem.

Außerdem Fibrinausfällungen und einzelne kleine Einblutungen. Insgesamt Lungen mit Schockzeichen. Ein weiterer Schnitt aus dem rechten Mittellappen zentral zeigt einen aspirationspneumonischen Herd.

2139 Lunge rechts mitte, zentral:
Hilusnahe. In den aspirationspneumonischen Herden finden sich viele Lungenabschnitte mit ausgedehnten Veränderungen im Sinne eines Schocks. Massives Lungenödem.

2140 rechte Lunge unten, zentral:
Fibrinreiche pneumonische Herde. Keine sichere Aspirationspneumonie in diesem Bereich.

1967 Herz, links vorn:
Mikrosk. recht schmale Herzmuskelfasern. Keine Hypertrophiezeichen, auch nicht der Kerne. Es finden sich einige hypoxisch geschädigte Herzmuskelfasern. Daneben einige kleinere Einblutungen. Frische Myolysen sind nicht vorhanden.

1968 Herz, links Septum:
Keine Hypertrophiezeichen. Es finden sich einzelne kleinere Einblutungen und auch an einigen Stellen eine geringe Bindegewebsvermehrung. Frische Myolysen sind nicht vorhanden.

1969 Herz, links hinten:
Keine Hypertrophiezeichen, gelegentlich ist das Bindegewebe etwas vermehrt.

1970 rechte Herzkammer:
Die Muskelschicht ist etwas verbreitert. Eindeutige Hypertrophiezeichen finden sich in der Muskulatur nicht. Es finden sich einzelne Stellen mit etwas vermehrt Bindegewebe und kleineren Närbchen.

2160 Herz, links vorne:
Keine Hypertrophiezeichen, angeschnittene Coronararterien mit nur geringer Intimaverbreiterung. Etwas gestaute Gefäße. Keine frischen Myolysen.

2161 Herz, links hinten:
Schmale Herzmuskelfasern. Akute Blutstauung. An einer Stelle eine stärkere Einblutung. Im Zentrum sind zentral Zelluntergänge erkennbar. Diese imponieren als Folge der Einblutung.

2163 Aorta abdominalis:
Aortenwand mit einem Atherombeet. Diese zeigt Cholesterinkristallücken und Verkalkungen.

2164 Arteria carotis communis:
Arterienwandanschnitte mit etwas exzentrisch verbreiterter Intima. Hier einzelne Cholesterinkristallücken. Keine Verkalkungen.

2165 Arteria iliaca communis:
Deutlich verbreiterte Intima. Keine geschwürigen Aufbrüche, keine Parietalthrombenbildungen.

1971 Leber:
Lebergewebe mit mäßig erhaltener Läppchenstruktur. Die Sinus sind etwas verbreitert. Man findet hier gegenüber der Norm etwas vermehrt Erythrocyten. Granulocyten findet man auch gegenüber der Norm vermehrt. Darunter findet man auch immer wieder unreife Blutzellen. Es besteht eine disseminierte mittel- bis großtropfige Leberepithelverfettung. Vereinzelt sind Lochkerne erkennbar. Sternzellen haben häufig ein eisenhaltiges Pigment gespeichert. Vereinzelt findet sich dieses auch in den Leberepithelien.

1973 Milz:
Mikrosk. Milzgewebe. Es besteht eine deutliche Blutstauung. Man findet immer wieder unreife myeloische Zellen sowie Nester von Normoblasten und erythropoietischen Zellen. Darüber hinaus besteht eine ausgeprägte Siderose.

2166 Milz:
Milz mit identischem Befund.

1974 Niere links:
Leichte interstitielle Fibrose, leichte Athero-Arteriensklerose. Nieren mit Zeichen des Schocks. Es finden sich darüber hinaus Infiltrate von unreifen myeloischen Zellen. Zahlreiche hyalinisierte Glomerula. Im Nierenmark einzelne Verkalkungen. Geringe Markfibrose.

1975 rechte Niere:
Es findet sich ein nahezu ähnlicher Befund, wie bei der linken Niere. Unreife myeloische Infiltrate. Nieren mit Zeichen des Schocks.

1976 Nebenniere:
Nebenniere mit entspeicherten Arealen. Vereinzelt einige große Fettvakuolen.

1977 Schilddrüse:
Man findet neben normal großen Schilddrüsenfollikeln auch kleinfollikuläre Strukturen mit einzelnen großen colloidgefüllten Follikeln.

1978 Oesophagus:
Regelhafte Schichtung. Einzelne kleine Einblutungen in das Plattenepithel. Keine erweiterten Gefäße.

1979 Pankreas:
Mikrosk. noch mäßiggradig erhaltenes Pankreasgewebe. Einzelne Vernarbungen. Man findet immer wieder neben normalen Pankreaszellinseln auch Inseln mit einer ausgeprägten Hyalinose.

1980 Hoden:
Mikrosk. Hodengewebe. Die Basalmembranen sind ausgedehnt verbreitert. In den Hodenkanälchen findet man überwiegend Sertolizellen. Nur vereinzelt sind Spermatogonien erkennbar. Ausgereifte Spermien sind nicht vorhanden. In Gruppen findet man immer wieder vermehrt, jedoch nicht ausgeprägt vermehrt Leydigsche Zwischenzellen.

1981 Hypophyse:
Mikrosk. kleine Hypohysenanteile. Man findet etwa in normaler Relation azidophile, basophile und chromophobe Zellen. Pathologische Veränderungen finden sich nicht.

1983 Lymphknoten:
Mikrosk. ein Lymphknoten mit erhaltener Lymphknotenstruktur. Man findet keine Sekundärfollikel. Die Gefäße sind stärker blutgestaut. Vereinzelt ist etwas anthrakotisches Pigment erkennbar. In Gefäßen sind Fibrinausfällungen (Schock) vorhanden.

1983 Muskulatur:
Mikrosk. quergestreifte Skelettmuskulatur. Pathologische Veränderungen finden sich nicht. Die Muskelfasern sind relativ schmal.

1886-87 Knochen:
Mikrosk. Knochen vom Sternum und vom Wirbelkörper. Das Fettmark ist vermindert, das blutbildende Mark ist stark vermehrt. Man findet recht bunte Zellinfiltrate, kein monotones Bild. Eine nennenswerte Fibrose liegt nicht vor.

Gehirn:
Mikrosk. zahlreiche Gehirnschnitte. Neben normalen Arealen mit unauffälliger Struktur finden sich solche mit aufgelockerter Struktur. Hier sind vielfach Ringblutungen um Gefäße erkennbar. Es finden sich Einzelzellnekrosen, sowie auch Schaumzellen. Insgesamt imponiert das Geschehen wie eine Erweichung mit Einblutungen, insbesondere am Rande. Eine wesentliche Verbreiterung der intracerebralen Coronararterienäste sind nicht erkennbar.

5. DISKUSSION UND BEWERTUNG DER EINZELBEFUNDE

Im folgenden soll geklärt werden, welche typischen Befunde dem Werner-Syndrom zuzuordnen sind und welche Einzelbefunde möglicherweise ohne erklärbaren Zusammenhang zur Grunderkrankung bestehen.

Häufig sind die Symptome des Werner-Syndroms nur schwer eindeutig zu klassifizieren, da die Symptomatik von Fall zu Fall zu unterschiedlich späten Zeitpunkten einsetzt und zudem die Ausprägung der Symptome verschieden stark ist.

Sowohl PASSARGE et al. (26, 23) als auch EPSTEIN et al. (6) beschreiben das Werner-Syndrom als Erkrankung vieler Organsysteme und als Bild einer den ganzen Körper umfassenden Störung.

Auch in dem von mir in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Fall des Werner-Syndroms lagen vor Beginn meiner Fallstudien diagnostisch nich eindeutig präzisierte Gutachten aus stationärer Krankenhausbehandlung vor, in denen die Diagnose des Werner-Syndroms nicht gestellt werden konnte.

Der von mir berichtete Fall wies eine große Anzahl von Symptomen auf, die in der Literatur als charakteristisch für das Werner-Syndrom beschrieben werden (siehe zusammenfassende Darstellung und Literatur (3) (6) (19) (11). Andere Organstörungen, bei denen ein direkter bzw. indirekter Zusammenhang mit dem Wernerschen Symptomenkomplex besteht, sollen anhand der vorliegenden Literatur im folgenden diskutiert werden.

5.1. Haematologische Erkrankungen

Sternalmarksuntersuchung der Medizinischen Klinik der Krupp-Krankenanstalten in Essen:
Festgestellte Störung: in allen 3 Zellreihen - Reduzierung der Erythrozyten auf 1,8 Millionen und die der Retikulozyten auf 0 - 0,1 ‰, die Leukozytopenie von 1.700/µl, die Thrombozytopenie von etwa 10.000/µl, extreme Linksverschiebung im Sternalpunktat mit ausschließlicher Vermehrung der Blasten und auffallende Zellmorphologie.

Dieser Befund kann auf eine akute myeloische Leukämie hinweisen. Eine abschließende Sicherung dieser Diagnose durch zytochemische Untersuchungen konnte leider nicht vorgenommen werden, da die Diagnosestellung nach dem Tode erfolgte. Die zuerst vermutete toxische Markschädigung aufgrund eines langjährigen Analgetikaabusus wurde retrospectiv nach dem zweiten Sternalmarkausstrich vom 19.3.1981 als Panzytopenie und praeleukaemisches Syndrom interpretiert.

Das Fehlen der Glutation-Reduktase kann durch die leukaemische Grunderkrankung bedingt sein; gelegentlich aufgetretene intraerythrozytäre Defekte als Vorboten einer Leukämie sind beschrieben (1).

Haematologische speziell leukaemische Erkrankungen werden in der Literatur über das Werner-Syndrom nicht als typisch beschrieben. EPSTEIN gibt in seiner Gesamtbetrachtung keine Störungen in der Haematopoese oder Leukopoese an. SALK et al. (29 b) beschreiben lediglich 2 von insgesamt 140 Fällen.

5.2. Störungen des Aminosäurenstoffwechsels

Bei der Beobachtung des Werner-Syndroms fällt häufig der Gewichtsverlust mit zunehmender Untergewichtigkeit auf. Bei unserem Patienten konnte zu dem Zeitpunkt der Aminosäurenuntersuchung eine akute Entzündung, eine schwere Leberinsuffizienz, eine schwere Mangelernährung und eine schwere Malabsorptionsstörung ausgeschlossen werden. Man kann von der Tatsache ausgehen, daß ein ausreichendes ausgewogenes Nahrungsangebot vorhanden war und resorbiert wurde; alle essentiellen Aminosäuren, die durch die Nahrung zugeführt wurden, waren im Blut vorhanden. Es kann angenommen werden, daß die vorliegende Kachexie des Patienten Folge einer katabolen Stoffwechsellage war; möglicherweise sind endogene bzw. Nahrungsaminosäuren ständig zur Neubildung von Kohlehydraten herangezogen worden, wie dies beim Hungerzustand und beim entgleisten Diabetes mellitus zu beobachten ist. Der zeitweise geringe Eiweißverlust im Urin kann diese Entwicklung begünstigt haben.

Sicherlich ist in unserem Falle das Fehlen der Androgene mit ihrer Wirkung auf den anabolen Stoffwechsel mit zu berücksichtigen, wie auch ein kataboler Einfluß der Panzytopenie als Praeleukaemie nicht auszuschließen ist.

Es wurde nun eine quantitative Aminosäurenuntersuchung des Plasmas und des Urins bei einer Diabetesdiät von 1800 Kalorien aufgrund der katabolen Zustände (Gewichtsverlust, Untergewichtigkeit) zur Überprüfung des Aminosäurenstoffwechsels durchgeführt.

Es ist bekannt, daß eine konstante Konzentration von Aminosäuren im Blutserum aufrechterhalten wird (etwa 50 ml/100 ml). Die Zusammensetzung ist nur geringen Schwankungen unterworfen und auch durch proteinreiche Nahrung oder experimentelle Bedingungen kaum beeinflußbar (4). Der konstante Aminosäurespiegel wird äus der Nahrung, der Neubildung von Aminosäuren und aus den Aminosäuren, die aus dem Abbau von Proteinen entstehen, gespeist.

Ein etwaiger Enzymdefekt, der zu einer Blockierung des Abbaues und damit zur Akkumulation eines Metaboliten einer Aminosäure im Blut und Urin führen würde, konnte mit dieser Methode nicht aufgezeigt werden.

Weiterhin kann die Aufnahme von Aminosäuren aus dem extrazellulären Raum in die Zelle gestört sein; dies betrifft sowohl strukturverwandte Aminosäuren (sauer, basisch oder neutral), als auch einzelne Aminosäuren.

Diese Störungen können im Bereich der intestinalen Resorption, der renalen tubulären Rückresorption und im Bereich der Aufnahme in die Körperzelle liegen. Eine gruppenspezifische Störung konnte aufgrund unserer Untersuchungen ebenfalls ausgeschlossen werden.

Weiterhin fällt u.a. eine Verminderung der Aminosäuren auf, die eine Transmitterfunktion ausüben, bzw. an Trans- oder Desaminierungsreaktionen beteiligt sind. Diese Verminderung hat eine deutliche Störung des Aminosäuregleichgewichtes zur Folge und könnte eine mögliche Erklärung für die häufig festgestellte Untergewichtigkeit der Werner-Syndrom Patienten sein.

SCHWANK et al. stellten in ihrer Studie über das Werner-Syndrom eine Störung im Eiweißanabolismus fest, die sie einem "inborn error of metabolism" zuordneten.

Weitere Untersuchungen im Bereich des Aminosäurestoffwechsels sind angezeigt. Empfehlenswert in diesem Zusammenhang wären z.B. Funktionsuntersuchungen bestimmter Enzyme des Aminosäurenstoffwechsels oder Funktionsuntersuchungen bestimmter Hormone wie des somatotropen Hormones mit seinem Einfluß auf die anabolen Eiweißstoffwechselvorgänge.

Klinisch eingeordnet werden könnte die mittel- bis grobtropfige Leberzellverfettung und die makroskopisch auffallende Verfettung des Mesenteriums sowie des sehr stark entwickelten subcutanen Fettgewebes; eine Störung der Proteinsynthese verursacht eine verminderte Bildung von Lipoproteinen und somit eine Herabsetzung des Abtransportes und der Nutzung des Fettes aus der Zelle, wie im Hungerzustand paradoxerweise eine Leberzellverfettung (z.B. beim Kwashiorkor) besteht; die längerdauernde Cortisontherapie bewirkt zudem über eine gesteigerte Gluconeogenese eine Umwandlung der Glucose zu Fett.

Weitere geplante Funktionsuntersuchungen konnten wegen der oft uneinsichtigen Haltung und wegen der - aufgrund der schweren Allgemeinerkrankungen verständlichen - psychischen Ausnahmesituation des Patienten nicht durchgeführt werden.

5.3. Besonderheiten des Immunsystems

Als Besonderheiten dürften die in unserem Fall gefundenen Autoimmunphänomene gelten. Es fanden sich Immunglobulinbindung an mitochondriale Antigene, an Gefäßendothel, an tubuläre Basalmembran, an glatte Muskulatur und an Darmschleimhaut.

In unserem Falle ließen sich in unterschiedlichem Ausmaß IgG-Antikörper gegen verschiedene Organe und Gewebe finden. Der auslösende Faktor dieses immunpathologischen Geschehens blieb unklar. Eine primäre Störung der antikörperbildenden Zellen als Ursache der Autoimmunphänomene durch benigene oder maligne lymphoproliferative Erkrankungen konnte klinisch ausgeschlossen werden; ebenso bekannte Autoaggressionserkrankungen, in deren Gefolge organunspezifische Autoantikörper auftreten können.

Auf das verstärkte Auftreten von Autoantikörpern und die damit verbundenen Autoimmunitätserscheinungen im Alter weist WALFORT 1969 (40) in seiner immunologischen Theorie des Alterns hin. Es zeigte auf, daß es letztlich nicht geklärt sei, ob das Nachlassen der Immunfunktionen Ursache oder Folge des verstärkten Auftretens von Autoantikörpern ist.

Außerdem ließ sich eine haemolytische Komplementaktivierung (siehe Seite 26) nachweisen.

Als mögliche Ursache dieser Immunhaemolyse wären zwischenzeitliche abgelaufene Infekte zu diskutieren, die diese Komplementreaktionen über einen, in unserem Falle unbekannten Antigen-Antikörperkomplex ausgelöst haben.

Weitere Defekte im immunologischen System beim Werner-Syndrom sind erst in den letzten Jahren beschrieben worden, so eine Schwächung in einigen Aspekten der T-Lymphocytenfunktion: Hyporeagibilität bei der Immunantwort vom verzögerten Typ (DTH) (Delayed type hypersensitivity), verminderte Zahl von kolonienbildenden T-Zellen im Blut sowie im Bereich der B-Zellen eine nur schwach IgG-Antwort auf Flagellin, ein Mitogen, welches sich auf eine Helfer-T-Zellen-Funktion stützt (Geoffrey 1978 (9)). So hat SALOMON (1977) bei einem Patienten mit Werner-Syndrom eine verminderte Antwort auf PHA gefunden, die vielleicht hiermit vergleichbar ist (30).

Inwieweit die in unserem Fall im Lymphocytentransformationstest festgestellte verminderte Reagibilität gegenüber bestimmten Mitogenen sowie die erhebliche Verminderung der B-Lymphozyten auf 9 % und die geringe Reduzierung der T-Lymphozyten auf 60 % das Ergebnis eines endogenen Defektes im zellulären Immunsystem darstellen, oder aber im Rahmen der Tumornatur der akuten Leukaemie bzw. des praeleukaemischen Syndroms als konsekutive Schwächung des Immunsystems zu sehen sind, kann letztlich nicht geklärt werden.

Nach Durchsicht der bis 1982 vorliegenden Literatur über das Werner-Syndrom scheint es keine für das Werner-Syndrom typische Immundefekte zu geben (SALK 1982) (29b). Die bis dahin berichteten immunologische Veränderungen waren Folgen der einzelnen beschriebenen Grunderkrankungen und nicht bei anderen Werner-Syndrom-Patienten reproduzierbar.

5.4. Störungen des Halte- und des Bewegungsapparates

Bei unserem Patienten zeigte sich röntgenologisch eine umschriebene Osteoporose im Bereich des distalen Unterschenkels mit Verschmälerung der Compacta und Aufhellung der Spongiosa, eine spindelförmige Kalkeinlagerung im Bereich der Sehnenansätze der Unterschenkelmuskulatur sowie eindeutige Zeichen einer abgelaufenen aseptischen Femurkopfnekrose. Weiterhin auffallend waren die krallenförmige Beugekontraktur aller Zehen und der Finger der linken Hand; ähnlich einer Dupuytrenschen Kontraktur.

Für Störungen im Bereich des Halte- und Bewegungsapparates (Knochen, Sehnen, Ligamente) scheinen Patienten mit einer Wernerschen Erkrankung besonders anfällig zu sein. Der Defekt der Zellteilung beim Werner-Syndrom ist nicht eindeutig gleichmäßig in allen Zelltypen verteilt und scheint besonders beanspruchte Gewebe und Organe zu bevorzugen (23).

In einer Untersuchungsreihe von G. HAENSCH und GSELL (15) ließen sich histologisch-morphometrische Befunde beim Werner-Syndrom, altersentsprechenden Normkollektiv und bei senilen Osteoporosen mit denen einer senilen Osteoporose vergleichen. Wegen der Häufigkeit der Osteoporose und der Gewebskalzifikationen wurde eine Störung im Calciumstoffwechsel wenigstens für eine Weile als ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des Werner-Syndroms angesehen.

TANNHAUSER zählt die Osteoporose und die Gewebskalzifizierungen zu den zwei prinzipiellen Symptomen der Wernerschen Erkrankung (34).

5.5. Störungen der Nebenschilddrüsenfunktionen

Die bei unserem Patienten auffälligen röntgenologischen Befunde der rechten Hand sind Zeichen eines Hyperparathyreoidismus, der sich auch laborchemisch in einem etwa um das 4,3-fache erhöhte Parathormon zeigte. Ebenfalls können die mittels eines Technetium-Scintigramm gefundenen Mehranreicherungen im Achsenskelett und die fehlende Nierendarstellung Zeichen einer hyperparathyreoidalen Systemerkrankung sein wie es von WINKLER beschrieben wird (42). Letztlich nicht zu klären ist die Frage, ob ein primär Hyperparathyreoidismus mit renaler Verlaufsform, der bekanntlich eine protrahiert verlaufende Krankheit mit längeren Remissionsintervallen darstellt, vorliegt oder eine sekundäre Parathormonerhöhung im Rahmen einer Niereninsuffizienz. Für die Möglichkeit der Pathogenese des primären HPT sprechen Untersuchungen von ROTHMUND (29), die einen signifikanten Parathormonanstieg bei Patienten mit nur geringgradiger Niereninsuffizienz zeigen. Die von EPSTEIN bei jedem dritten Patienten mit Werner-Syndrom beobachteten Gewebskalzifikationen, die im Rahmen einer Überschreitung des Calcium-Phosphatproduktes im Serum entstehen, lassen sich gut als Folge einer Überproduktion des Parathormons einordnen. Die Bestimmung der einzelnen Komponenten des Mineralhaushaltes bis auf die relative Normocalcaemie,

die durch eine Hypoproteinaemie zu niedrig erfaßt wird, zeigte sich unauffällig. Auffallend war eine erhebliche Vitamin-D-Erniedrigung, die in unserem Fall auf einer insuffizienten Niere, die die Vorstufe des Vitamin D in eine hydroxylierte Form bringt, beruhen kann.

Die hier festgestellte geringe beidseitige Nierenschrumpfung mit leichter Funktionseinschränkung und nachfolgendem Hochdruck gilt nicht als obligates Symptom einer Wernerschen Erkrankung und kann als Besonderheit gelten.

5.6. Störungen der Schilddrüsenfunktionen

Die zu Beginn der Krankenhausbehandlung beobachtete Schilddrüsenunterfunktion (T_3 1,4 ng/ml, T_4 60 ng/ml, TSH 12,0 ulu/ml), (Normwerte: T_3 0,8 - 2,3 ng/ml, T_4 45 - 135 ng/ml, TSH 1,8 - 6,8 µlU) kann im Gefolge der schweren Allgemeinerkrankung aufgetreten sein: nach klinischer Besserung normalisierten sich die peripheren Schilddrüsenparameter. Auch nach Stimulation mit hypothalamischen Thyreotropin (TRH) zeigte sich eine regelrechte Reaktion des hypophysären thyreotropen Hormons (TSH) (Relefakttest) mit euthyreoten T3 und T4-Werten. Beachtenswert ist die bekannte Supprimierung des TSH nach Therapie mit Glukokortikoiden, die ebenfalls eine Normalisierung der anfänglich erhöhten TSH-Werte bewirkte.
Insgesamt betrachtet können zwischenzeitlich abgelaufene hypothyreotische Zustände mit anamnestisch bekannten Schilddrüsenvergrößerungen nicht ausgeschlossen werden.

Der erniedrigt gefundene Wert für PBJ muß in Bezug gesehen werden zu der Hypoproteinaemie, die im Gefolge einer schweren konsumierenden Allgemeinerkrankung oder einer primären Eiweißsynthesestörung (siehe Aminosäurenstoffwechsel) auftreten. Die auffällige Protrusio bulbi steht sicherlich nicht mit einer Schilddrüsenerkrankung im Zusammenhang, sondern läßt sich durch eine Veränderung des periorbitalen Gewebes erklären, die die Augenweite hervortreten läßt.

Antikörper im Serum gegen Thyreoglobulin und mikrosomale Schilddrüsenantikörperbestimmungen waren nicht erhöht und konnten eine Hypothyreose immunologischer Genese ausschließen.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben über Schilddrüsenerkrankungen beim Werner-Syndrom gemacht. KULENKAMP (23) gibt in seiner Zusammenfassung über die Häufigkeit der Symptome beim Werner-Syndrom die Hypothyreose als fakultatives Symptom an. KNOTH et al. (19) untersuchten eine Patientin mit einem Werner-Syndrom, die eine Schilddrüsenfunktionssteigerung an einem erhöhten Radiojodumsatz zeigte; die Menge des eiweißgebundenen Jods war auf etwa die Hälfte der Norm erniedrigt. Er nahm an, daß es sich um die Folge eines peripheren Hormonjod-Defizits handele im Sinne einer Jodfehlverwertung.

Ein ähnlicher pathogenetischer Mechanismus könnte auch in unserem Fall vorgelegen haben: eine anfänglich wegen der peripheren Mangelsituation an der oberen Leistungsgrenze arbeitende Schilddrüse mündet im Laufe der Zeit in eine latente Unterfunktion. Eine sekundär hypophysär bedingte Erniedrigung der Schilddrüsenfunktion konnte mit Hilfe des Relefakttestes und eine primäre Störung im Sinne einer Dysplasie oder auch Atrophie durch ein Schilddrüsenscintigramm ausgeschlossen werden.

5.7. Störungen der Bauchspeicheldrüsenfunktionen

Bei unserem Patienten zeigte sich erst nach Gabe von 6-Methyl-Prednisolon über mehrere Monate eine Glucosurie und eine deutlich erhöhte bis 307 mg% betragende Hyperglucaemie. Ein zusätzlich durchgeführter einfacher oraler 50 g Glukosebelastungstest bewies das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus.

Die histopathologisch beschriebene ausgeprägte Hyalinose vieler Inselzellen des Pankreasgewebes und einzelne Vernarbungen, die häufig als eine Veränderung des höheren Lebensalters beschrieben wird, korreliert zu dem klinischen Bild. Gewöhnliche diabetische Komplikationen wie Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie sowie Gefäßerkrankungen lagen in unserem Fall nicht vor. Die Veränderung der Netzhautarterien waren eindeutig Folge einer nephrogenen Hypertonie und die Verkalkung der Interdigitalarterien Folge einer Parathormonüberfunktion.

Als Pankreaserkrankung ließ sich in 44 % der Fälle mit Werner-Syndrom ein Diabetes mellitus vom Typ des Diabetes der Erwachsenen zeigen (6) (9). Alle Untersuchungsergebnisse von EPSTEIN und GEOFFREY 86) (9) waren vergleichbar mit einem spät einsetzenden Typ des Diabetes. Wegen des häufigen Auftretens der Erkrankung muß der Diabetes mellitus als ein wesentlicher Teil des Syndroms betrachtet werden.

5.8. Störungen der Keimdrüsenfunktionen

Bei unserem Patienten zeigte das Endokrinium einen pathologischen Befund, der nicht dem eines 45-jährigen Mannes entsprach. Die Atrophie des Testes war besonders auffallend.

Es zeigte sich bei nachgewiesenem Testosteronmangel (Testosteron im Serum 188,0 ng/dl) und beschriebener Unterentwicklung der primären und sekundären Geschelchtsmerkmale eine Überproduktion der Gonadotropine LH (im Urin 72 iU/24H) und FSH (im Urin 34 iU/24H) vor. Durch die Schädigung der Gonaden fehlt die bremsende Wirkung der Androgene auf das hypothalamisch-hypophysäre System; die Freisetzungsfaktoren des Hypothalamus und die entsprechenden tropen Hormone des Hypophysenvorderlappens werden vermehrt ausgeschüttet.

Bei der patho-histologischen Betrachtung zeigt sich dementsprechend eine Vermehrung der Leydigschen Zwischenzellen sowie eine Atrophie der Hodenkanälchen mit ausgedehnter Verbreiterung der Basalmembran. Die verstärkte Gonadotripinausschüttung führte zu einer Vermehrung der Leydigschen Zwischenzellen, die jedoch in ihrer Funktion eingeschränkt waren, d.h. sie produzierten nicht mehr ausreichend Testosteron.

Ebenfalls kann die Funktionseinschränkung der Leydigschen Zwischenzellen die beschriebene Atrophie der Samenkanälchen erklären, die im Präparat nur noch überwiegend aus den Stützzellen (Sertolizellen) bestanden; ebenfalls pathohistologischer Nachweis exkretorischer Funktionsstörungen in Form von unvollständiger Ausreifung der Samenzellen: in den Hodenkanälchen fanden sich

nur vereinzelt Spermatogonien ohne voll ausgereifte Spermien. HAMPERL (14) beschreibt diesen sogenannten Spermiogenesestop als typisch für eine partielle Atrophie der Hodenkanälchen. Er bezeichnet derartige Atrophien mit relativer Leydigschen Zwischenzellvermehrung, bei denen Abnormitäten der Geschlechtschromosomen sicher ausgeschlossen werden können wie in unserem Fall bewiesen als Pseudo-Klinefelter-Syndrom.

Ein Hypogonadismus wurde von zahlreichen Autoren beim Werner-Syndrom beobachtet. EPSTEIN gab bei 65 Fällen mit Werner-Syndrom erkrankten Männern 54 Fälle mit Hypogonadismus an, ebenfalls H. TRITSCH (24) und G. LISCHKA, L. HOFFMANN et al. (19) befaßt sich eingehend mit diesem häufigen und ausgeprägten Befund der Wernerschen Erkrankung. In einer Zusammenstellung der pathologischen Obduktionsbefunde, die in mehreren Fällen im Montefiori Hospital in New York untersucht wurden und in der Arbeit von JACOBSEN et al. (18) veröffentlicht wurden, wiesen die Autoren u.a. auf das häufige Vorkommen der testiculären Atrophie bei der Wernerschen Erkrankung hin. Die histologischen Befunde waren uneinheitlich. Sie reichten von einer selektiven Hodenschädigung (43) bis zur ausgeprägten Tubulusdegeneration, wie Obliteration und hochgradiger Atrophie der Hodenkanälchen, Sklerosierung der Tubuluswand, verbreitertes Interstitium und Vermehrung oder Verödung der Leydigschen Zwischenzellen (23). In der großen Anzahl der Fälle wurde ein hypergonadotroper Hypogonadismus beschrieben.

5.9. Cardiovaskuläre Erkrankungen

Erkrankungen des cardiovaskulären Systems, die häufig beim Werner-Syndrom beschrieben werden (6) (19) wie arterielle Verschlußerkrankungen, die häufig zu Amputationen führten, wie auch Coronararterienverkalkungen mit Kalzifizierung der Mitral- und Aortenklappen konnten in unserem Fall nicht nachgewiesen werden; allenfalls zeigten sich in den pathologisch-histologischen Präparaten in der Aorta abdominalis einzelne Atheombeete sowie in der Arteria carotis communis und Iliaca communis eine deutlich verbreiterte Intima, die eine beginnende Arteriosklerose andeuten. Periphere Makroangiopathien konnten durch ultraschalldoppler- und rheographische Untersuchungen ausgeschlossen werden. Eine vaskuläre Genese der chronisch-rezidivierenden Ulcerationen im Bereich beider Unterschenkel und Füße konnte demnach ausgeschlossen werden.

6. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

Aufgrund der Voruntersuchungen, der eigenen Untersuchungen sowie der pathologisch-histologischen Befundung steht fest, daß es sich im vorliegenden Fall um ein typisches Werner-Syndrom handelt. Es wurden im 45. Lebensjahr eines Mannes folgende, diesem Krankheitsbild entsprechende Symptome nachgewiesen:

1. Kleinwuchs mit schmächtigen Gliedmaßen,
2. Krankheitsbeginn mit vorzeitigen Alterssymptomen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr mit Ergrauen des Kopfhaares,
3. Hautveränderungen mit Skleroatrophie und chronischen Ulcerationen,
4. beidseits frühzeitige Cataractbildung,
5. Muskelatrophie an den distalen Extremitäten mit fehlendem Fettgewebe,
6. Fistelstimme,
7. Hypogonadismus, Diabetes mellitus, latente Hypothyreose,
8. Gewebskalzifikationen,
9. lokalisierte Osteoporose sowie Knochenanomalie in Form einer Hüftkopfnekrose,
10. familiär gehäuftes Auftreten.

Als Besonderheiten waren bei unserem Patienten

1.: eine akute myeloische Leukämie mit vorausgegangener ausgeprägter Panzytopenie und einem intraerythrozytären Enzymdefekt,

2.: eine ausgeprägte Störung im Aminosäurestoffwechsel, die sich in einer Verminderung der Aminosäuren mit Transmitterfunktion zeigte.

Ätiologie und Pathogenese des Werner-Syndroms konnten bis jetzt nicht geklärt werden. Die verzögerte Zellteilfähigkeit der Fibroblasten bei unserem Patienten (mündliche Mitteilung) zeigt wieder auf die Zusammenhänge mit einer vorzeitigen Alterung hin; die ja bezeichnenderweise der Erkrankung ihren Namen "Progeria adultorum" gab.

Die erwiesene autosomale rezessive Erblichkeit (6), spricht für einen Enzymdefekt als Ursache der Krankheit, die möglicherweise im DNA-Reparatursystem liegt. Als Ausdruck eines defekten DNA-Reparatursystems können vielfältige Schädigungen auftreten, die sich in unterschiedlicher Folge und Intensität an verschiedenen Stellen des Organismus zeigen und somit die Vielfältigkeit dieses Syndroms erklären.

Weitere Aufklärung in der Pathogenese des Werner-Syndroms werden sicherlich auch bessere Einblicke in die Alters- und Tumorforschung mit sich bringen. Somit wird der doch seltenen Wernerschen Erkrankung ein vielfältiger aktueller Bezug gegeben, deren Erforschung eine Herausforderung bleibt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTHONY-DICK, H., W. HUNSTEIN — Praeleukämie. Deutsches Ärzteblatt, 2385, Heft 50 (1981).

2. BARTRAM, C. R. — DNA Repair: Pathways and Defects. Eur. J. Pediatr. 135, 121, (1980).

3. BOHNENSTENGEL, G. — Werner-Syndrom. Derm. Wschr. 147, 462 (1963).

4. BUDDECKE, E. — Übersicht über den Stoffwechsel der Aminosäuren. Grundriß der Biochemie, 53, W. D. Gruyter & Co. (1970).

5. CHORAZAK, T., T. KOCHANOSICZ, A. PIETRYKOSKA — Das Werner-Syndrom in der Gruppe der kongentialen Hautatrophien mit einem Bericht über einen eigenen Fall. Hautarzt 12 (1961), 116.

6. EPSTEIN, Ch. J., G. M. MARTIN, A. L. SCHULTZ, A. E. MOTULSKY — Werner's syndrome. A review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine (Baltimore) 45, (1966), 177.

7. FINKE, W., U. SPIEGELBERG, W. MÜLLER-BEIßENHIRTZ, J. FINKE — Werner-Syndrom mit neurologisch-psychiatrischer Symptomatik. Der Nervenarzt, 43, 435 - 436, (1972), by Springer-Verlag 1972.

8. FUJIWARA, Y., T. HIGASHIWARA, M. TATSUMI — A retarded rate of DNA replication and normal level of DNA repair in Werner's syndrome fibroblasts in culture. J. Cell Physiol, 92, 365, (1977).

9. GEOFFREY, F., B., I. R. MACKAY, S. WHITTINGHAM, G. TAGGART, A. W. HARRIS, L. C. HARRISON — "Werner's syndrome" a model of premature aging? J. of Med. 377, Nr. 5 (1978).

10. GERTLER, H. — Karzinombildung beim Werner-Syndrom. Derm. Wschr. 150, (1964), 606.

11. GREITHER, A. — Über das Rothmund- und das Werner-Syndrom. II. Mitt. Die Symptomatologie des Werner-Syndroms. Arch. klin. exp. Derm. 201, (1955), 423.
III. Mitt. Die Abgrenzung beider Zustände gegeneinander. Arch. klin. exp. Derm. 201, (1955), 431.

12. GROSS, R., P.SCHÖLMERICH — Heriditäre Enzymopathien und Stoffwechselkrankheiten. Lehrbuch der Inneren Medizin 644, (1976), . K. Schattauerverlag.

12b. GROSS, R., P. SCHÖLMERICH — Einteilungen der klinischen Diabetesform. Lehrbuch der Inneren Medizin 774 (1976) F. K. Schattauerverlag.

13. GSELL, O., G. HAENSCH — Werner-Syndrom. Schweiz. Med. Wschr. 101 (1971), 418.

14. HAMPERL, A., M. EDER, P. GEDIGH — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, 189, 434, 652 (1980).

15. HAENSCH, G., O. GSELL — actuelle gerontologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Postfach 732, Heft 8 (1971).

16. HAYFLICK, C. — Das Altern der menschlichen Zelle, Triangel Band 12, Nr. 4, (1974).

17. JABLONSKA, S., P. SEGAL, B. LUKASIAK — Das Wernersche Syndrom und dessen atypische Formen bzw. verwandte Syndrome. Minverva derm. 34 (1959), 259.

18. JACOBSEN, H. G., H. RIFKIN, D. ZUCKER-FRANKLIN — Werner's syndrome: a clinicalroentgen entity. Radiology 74, (1960), 373.

19. KNOTH, W., R. BAETHKE, L. HOFFMANN — Über das Werner-Syndrom. Der Hautarzt, Heft 4 (1963), 10 und Heft 5 (1963), 13.

20. KOEFFLER, H. P., D. W. GOLDE — Human praeleukemia. Ann. Intern. Med. 93, (1980).

21. KOELSCH, E. — Autoimmunerkrankungen. Klinikarzt 10, 153 (1981).

22. KORTING, G., E. G. JUNG — Vergreisungssyndrome, 20.4, (1980) Fachbuch der Dermatologie.

23. KUHLENKAMP, D., D. SCHOLTZ-JORDAN, E. PASSARGE, H. W. RÜDIGER, K. W. RUPPRECHT — Werner-Syndrom. Eine hereditäre Erkrankung vieler Organsysteme. Andrologie 5.4, 299, (1973).

24. LISCHKA, G., H. TRITSCH — Pseudo-Klinefelder-Syndrom beim Werner-Syndrom. Der Hautarzt, Heft 22 (1971), 122.

24b. NORDENSON, I. — Chromosomebreaks in Werner's-syndrome and theír prevention in vitro by radical - scavenging encymes. Heneditas 87: 151 - 154 (1977).

25. OPPENHEIMER, B. S. V. H. KUGEL — A heredo familial disorder with scleroderma, bilateral juvenile cataract, precocious graying of the hair and endocrine stigmatization. Trans. Ass. Amer. Phycns. 49, (1934), 385.

25b. PANZRAM, G., W. ADOLPH — Ergebnisse einer Populationsstudie über den nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Schweiz. med. Wschr. 113, 779-784 (1983).

26. PASSARGE, E. — Elemente der klinischen Genetik, DNA-Repair und chromosomale Instabilität. G. Fischer, Stuttgart. 188-193. (1979).

27. PERLOFF, J. K., E. T. PHELPS — A review of Werner's syndrome, with a report of the second authopsied case. Ann. intern. Med. 48, (1958), 1205.

28. ROTHMUND, A. — Über Katarakt in Verbindung mit einer eigentümlichen Hautdegeneration. Arch. Opthal. 14 I, (1968), 159.

29. ROTHMUND, M. — Hyperparathyreoidismus G. Thieme, Stuttgart 40 (1980).

29b. SALK, D. — Human Genetics, (1982) 62.11 - 15, A Review of Recent with an Analysis of Connective Tissue Metabolism, Growth Control of Cultured Cells, and Chromosomal Aberrations.

30. SALOMON, T. — Werner's syndrome and the cellular immune reaktion. Acta dermatologica (1977).

31. SCHUMACHER, K., O. E. RODERMUND, R. DOEPFMER — Das Werner-Syndrom. Beitrag zur Symptomatologie und Ätiologie. Arch. klin. Med. 216, (1969), 116 - 147.

32. SMITH, R. C., L. H. WINTER, S. MARTEL — Werner's syndrome; report of two cases. Arch. Derm. Syph. (Chic) 71, 197, (1955).

33. TANENBAUM, M. W. — Werner's syndrome, Progeria of the adult, arch. intern. Med. 116, 499 (1965).

34. THANNHAUSER, S. J. — Werner's syndrome (progeria of the adult) and Rothmund's syndrome: two types of closely heredo-familial atrophic dermatoses with juvenile cataracts and endocrine feautures; a critical study with five new cases. Ann. intern. Med. 23, 559 (1945).

35. TOURAINE, A. — Ann. Derm. Lyph. Paris 79, 466 (1952).

36. TRONNIER, H., G. SCHIEFERSTEIN — Zur Symptomatik des Werner-Syndroms. Münch. med. Wschr. 109, 1856, (1967).

37. VALERO, A., B. GELLEI — Retinitis pigmentosa, hypertension and uremia in Werner's syndrome. Brit. med. J. (1960), II, 351.

38. VORLAENDER, K. O. — Praxis der Immunologie. 22, 177, (1976). G. Thieme , Stuttgart.

39. WEECH, A. A. — Hereditaray ectodermaldysplasia. Amer. J. Ris. Child, 37 (1929), 766.

40. WALFORD, R. L. — Immunologische Aspekte des Alterns. Klinische Wschr. 47, 599 (1969).

41. WERNER, O. — Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie, Med. Diss., Univ. Kiel (1904).

42. WINKLER, C. — Radionuklide in der Lokalisationsdiagnostik. Schattauer, Stuttgart (1966), 67.

43. ZAUN, H. — Zur Kenntnis des Werner-Syndroms. Med. Welt (1962), 2725.

Lebenslauf

Am 14.12.1943 wurde ich als zweites von vier Kindern des Arztes Gaudenz Kalthegener und seiner Frau Paula, gab. Naarmann in Neuenkirchen/Rheine geboren. Ostern 1950 wurde ich in die katholische Volksschule in Gelsenkirchen aufgenommen und kam nach Beendigung des 5. Schuljahres in die Sexta des Schalker Gymnasiums. In Rheinberg am Antonius-Gymnasium bestand ich am 1.3.1966 die Reifeprüfung. Zum SS 1966 wurde ich als Student an der Medizinischen Fakultät der Universität Münster immatrikuliert. Im WS 1967/68 bestand ich das Vorphysikum. Am 14.7.1970 legte ich die ärztliche Vorprüfung in Münster ab und nach 2 klinischen Semestern in Heidelberg und 4 Semestern in Münster bestand ich am 8.1.1974 das medizinische Staatsexamen in Münster. Als Medizinalassistent war ich vom 1.2.1974 bis 31.12.1974 auf der chirurgischen und inneren Abteilung des Jakobi-Krankenhauses in Rheine, und vom 1.1.1975 bis 31.3.1975 im Marienhospital Gelsenkirchen als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung tätig. Es folgten 18 Monate Wehrdienst als Truppenarzt bei der Bundeswehr. Am 1976 wiederum Tätigkeit als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Marienhospitals Gelsenkirchen. Am 5.12.1981 erfolgte die fachärztliche Prüfung in Münster zur Anerkennung als Arzt für innere Medizin. Seit dieser Zeit bin ich als Oberarzt auf der inneren Abteilung des Marienhospitals Gelsenkirchen beschäftigt.